

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 janvier 2016

extrait allergénique de pollen de fléole des prés

GRAZAX 75 000 SQ-T, lyophilisat oral B/30 (CIP : 34009 378 011 6 4)

Laboratoire ALK ABELLO

Code ATC	V01AA02 (pollen de graminées)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12, 21, 19 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	8 février 2007 (Procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatif du 13 janvier 2011 : modification de la section effets indésirables Rectificatif du 13 juillet 2011 : renouvellement d'AMM avec modification des sections posologie et mode d'administration, grossesse et allaitement (ajout information sur fertilité) et nature et contenu de l'emballage extérieur. Rectificatif du 13 avril 2012 : modification des sections posologie, mode d'administration et propriétés pharmacodynamiques à la suite de l'évaluation des données d'efficacité à 5 ans chez l'adulte. Rectificatif du 08 août 2013 : modification des sections effets indésirables et propriétés pharmacodynamiques
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	V : Divers V01 : Allergènes V01A : Allergènes V01AA : Immunosuppresseurs V01AA02 : Pollen de graminées

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/12/2010 et suite au dépôt des résultats de l'étude post-inscription EPIGRAM.

Dans son avis du 22 juillet 2009 concernant une demande de réévaluation du niveau d'ASMR suite au dépôt de données complémentaires de GRAZAX, la Commission a demandé la mise en place d'une étude permettant de déterminer, dans les conditions réelles d'utilisation :

- les caractéristiques des patients traités par Grazax : données socio-démographiques, antécédents, co-morbidités, diagnostic et sa confirmation, histoire et sévérité de la maladie, traitements antérieurs,...
- les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, type d'exercice, ..) ;
- les modalités de prescription (indication, posologie, traitements concomitants dont les antihistaminiques, corticoïdes locaux, cromones, décongestionnants, date d'instauration du traitement par rapport à la saison des pollens de graminées...) et la stratégie thérapeutique,
- le taux de maintenance du traitement ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- la fréquence de survenue des effets indésirables ;

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission et notamment tenir compte du caractère saisonnier de la rhinoconjonctivite allergique déclenchée par les pollens de graminées.

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription EPIGRAM.

Dans son dernier avis de réévaluation du 16 février 2011, la Commission a considéré que le SMR de GRAZAX était faible dans l'indication de l'AMM.

A l'occasion du renouvellement d'inscription, le laboratoire a demandé une réévaluation du SMR de GRAZAX de faible à modéré, suite au dépôt de nouvelles données concernant l'enfant et l'adulte.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

«Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.

Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	Oui	AMM
Finlande		
Allemagne		
Grèce		
Irlande		
Italie		
Pays-Bas		
Norvège		
Espagne		
Suède		
Suisse		
Royaume-Uni		
Danemark		
République Tchèque		
Slovaquie		
Canada (région de Québec)	Non	
Belgique		
Luxembourg		
Pologne		
Portugal		
Slovénie		
Turquie		
Etats-Unis	Non disponible	

Au Canada, l'indication de GRAZAX contient des conditions supplémentaires à l'indication européenne :

- Réduction des signes et symptômes de Rhinite allergique avec ou sans conjonctivite modérée à sévère
- Confirmée par des symptômes cliniquement pertinents pendant au moins deux saisons polliniques
- N'ayant pas répondu de façon adéquate ou n'ayant toléré le traitement conventionnel

- Le traitement ne devrait être prescrit et instauré que par des médecins ayant une formation et expérience adéquates pour le traitement des maladies respiratoires allergiques. Pour le traitement des enfants, les médecins devraient avoir la formation et l'expérience correspondantes

Aux Etats-Unis, l'indication de GRAZAX contient des conditions supplémentaires à l'indication européenne :

- Le traitement doit être instauré au moins 12 semaines avant le début prévu de chaque saison pollinique et continué pendant toute la saison. Pour une efficacité maintenue pendant une saison pollinique après arrêt du traitement, GRASTEK doit être pris quotidiennement pendant 3 années consécutives (y compris les intervalles entre les saisons polliniques). L'efficacité et la sécurité de l'instauration du traitement pendant la saison pollinique n'ont pas été établies.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	7 novembre 2007 (inscription)
Indication	« Traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. »
SMR (libellé)	Modéré
ASMR (libellé)	Au regard de la quantité d'effet observée dans l'étude présentée et en l'absence de données comparatives fiables, la Commission de la Transparence considère que GRAZAX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge.

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juillet 2009 (demande de réévaluation du niveau d'ASMR suite au dépôt de données complémentaires)
Indication	« Traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. »
SMR (libellé)	Faible
ASMR (libellé)	La Commission de la Transparence a pris en compte la faible quantité d'effet de GRAZAX démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. De plus, les APSI, utilisés dans ce traitement, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques n'ont fait l'objet ni d'une évaluation, ni d'une AMM. Il n'y a donc pas de donnée comparative ou d'évaluation de l'efficacité des APSI. Il n'existe enfin pas d'alternative à GRAZAX ayant démontré d'efficacité. En conséquence, la Commission considère que GRAZAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la

	prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, chez des patients n'ayant pas d'allergie liée à des allergènes multiples et ayant une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.
Etude demandée	<p>La Commission souhaite la mise en place d'une étude permettant de déterminer, dans les conditions réelles d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités pas Grazax : données socio-démographiques, antécédents, co-morbidités, diagnostic et sa confirmation, histoire et sévérité de la maladie, traitements antérieurs,... ; - les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, type d'exercice, ..) ; - les modalités de prescription (indication, posologie, traitements concomitants dont les antihistaminiques, corticoïdes locaux, cromones, décongestionnants, date d'instauration du traitement par rapport à la saison des pollens de graminées...) et la stratégie thérapeutique, - le taux de maintenance du traitement ; - la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; - la fréquence de survenue des effets indésirables ; <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission et notamment tenir compte du caractère saisonnier de la rhinoconjonctivite allergique déclenchée par les pollens de graminées.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	21 juillet 2010 (extension d'indication chez l'enfant à partir de 5 ans)
Indication	<p>« Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.</p> <p>Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. »</p>
SMR	Faible
ASMR (libellé)	<p>La Commission de la Transparence a pris en compte la faible quantité d'effet de GRAZAX démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. Les APSI, utilisés dans ce traitement, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques, n'ont fait l'objet ni d'une évaluation, ni d'une AMM. Il n'y a donc pas de donnée comparative ou d'évaluation de l'efficacité des APSI.</p> <p>En conséquence, la Commission considère que GRAZAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, chez les enfants à partir de 5 ans ayant une allergie exclusivement liée aux pollens de graminées et une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.</p>

Etude demandée	<p>Comme pour l'utilisation chez l'adulte, la Commission souhaite la mise en place d'une étude permettant de déterminer, dans les conditions réelles d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités par Grazax : données socio-démographiques, antécédents, co-morbidités, diagnostic et sa confirmation, histoire et sévérité de la maladie, traitements antérieurs ; - les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, type d'exercice..) ; - les modalités de prescription (indication, posologie, traitements concomitants dont les antihistaminiques, corticoïdes locaux, cromones, décongestionnants, date d'instauration du traitement par rapport à la saison des pollens de graminées...) et la stratégie thérapeutique, - le taux de maintenance du traitement ; - la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ; - la fréquence de survenue des effets indésirables ; <p>La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission et notamment tenir compte du caractère saisonnier de la rhinoconjonctivite allergique déclenchée par les pollens de graminées.</p>
-----------------------	--

Date de l'avis (motif de la demande)	16 février 2011 (réévaluation du SMR chez l'adulte suite au dépôt de données complémentaires.)
Indication	« Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. »
SMR	Faible
ASMR (libellé)	<p>La Commission de la Transparence a pris en compte la faible quantité d'effet de GRAZAX démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. A noter que, les APSI, utilisés dans ce traitement, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques n'ont fait l'objet ni d'une évaluation, ni d'une AMM. Il n'y a donc pas de données comparatives ou d'évaluation de l'efficacité des APSI. Il n'existe enfin pas d'alternative à GRAZAX ayant démontré d'efficacité.</p> <p>En conséquence, la Commission considère que GRAZAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, chez des patients ayant une allergie exclusivement liée aux pollens de graminées et ayant une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir antihistaminiques et/ou corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.</p>
Etude demandée	Cf avis précédents

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ORALAIR Extrait allergénique de pollens des graminées suivantes : - dactyle agglomérée (<i>Dactylis glomerata</i> L.) - flouve odorante (<i>Anthoxanthum odoatum</i> L.) - ivraie vivace (<i>Lolium perenne</i> L.) - pâturin des prés (<i>Poa pratensis</i> L.) - fléole des prés (<i>Phleum pratense</i> L.) STALLERGENES SA	Oui	« Traitement de la rhinite allergique, avec ou sans conjonctivite, aux pollens de graminées, chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 5 ans), ayant une symptomatologie clinique significative avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. »	28 mars 2012	Faible	La Commission de la Transparence a pris en compte la faible quantité d'effet d'ORALAIR démontrée sur le traitement des rhinites et conjonctivites déclenchées par les pollens de graminées. Les APSI (allergènes préparés spécialement pour un seul individu), utilisés dans ces mêmes indications, n'étant pas des spécialités pharmaceutiques, n'ont fait l'objet ni d'une évaluation clinique, ni d'une AMM. En conséquence, la Commission considère qu'ORALAIR apporte, comme GRAZAX, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la rhinite et de la conjonctivite allergiques, déclenchées par les pollens de graminées, en cas de réponse insuffisante aux traitements symptomatiques, à savoir les antihistaminiques et/ou les corticoïdes, quelle que soit leur forme d'administration.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique.

Les Allergènes Préparés pour un Seul Individu (APSI) régis par le décret du 23 février 2004, n'ont pas le statut de spécialités pharmaceutiques. Les APSI peuvent être administrés par voie sous-cutanée ou sublinguale.

Traitements symptomatiques des rhino-conjonctivites : antihistaminiques par voie orale, corticoïdes locaux ou oraux, cromones et décongestionnants.

► Conclusion

Seul ORALAIR, autre extrait allergénique ayant une indication similaire, est un comparateur cliniquement pertinent.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé quatre études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo :

- deux réalisées chez des adultes (GT-14 et P05238),
- une chez des enfants et adolescents (P05239),
- une chez des sujets de 5 à 65 ans (P08067).

Le laboratoire a aussi déposé

- une étude post-inscription (EPIGRAM) en réponse à la demande de la Commission,
- une étude publiée concernant l'évaluation de la différence minimale cliniquement pertinente pour le score de symptômes de la rhinoconjonctivite,
- une méta-analyse.

Deux autres méta-analyses ont été publiées et sont présentées ci-après.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes de phase III

8.1.1.1 Chez l'adulte

Titre de l'étude	Etude GT-14¹ A Phase III Trial Assessing The Efficacy And Safety Of Grazax In Subjects With Seasonal Grass Pollen Induced Rhinoconjunctivitis With Or Without Asthma.
Type de l'étude	Etude randomisée (1 ;1) en double aveugle versus placebo
Dates de début et fin d'étude	12/2006 – 08/2007
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de GRAZAX versus placebo pendant une saison pollinique chez des sujets ayant une rhino-conjonctivite, avec ou sans asthme, induite par des pollens de graminées, à l'aide du score des symptômes de la rhino-conjonctivite.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none">- Patient(e)s âgé(e)s de 18 à 65 ans,- Antécédent de rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées depuis au moins 2 ans, nécessitant un traitement pendant la saison pollinique, avec des symptômes demeurant gênants (perturbation des activités quotidiennes, du sommeil) malgré le traitement symptomatique,- Réponse positive aux tests cutanés (prick test) pour <i>Phleum pratense</i> (diamètre de la papule cutanée \geq 5 mm à celui de la papule obtenue avec le contrôle négatif,- Présence d'IgE spécifiques de <i>Phleum pratense</i> (\geq 0,7 k_AU/L). <u>Principaux critères de non inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none">- Volume d'air expiré en 1 seconde (VEMS) < 70% de la valeur attendue/valeur de référence,- Antécédent de rhinite allergique et/ou asthme due à un autre allergène et coïncidant avec la saison pollinique des graminées,- Antécédent de rhinite perannuelle ou d'une rhinite allergique/asthme due à un allergène auquel le patient est régulièrement exposé,- Antécédent de sinusite aiguë récidivante ou chronique, d'asthme sévère, d'immunothérapie au cours des 5 dernières années, d'urticaire chronique au cours de l'année précédente, d'angioedème, d'anaphylaxie
Cadre et lieu de l'étude	28 centres aux Etats-Unis

¹ Murphy K, Gawchik S, Bernstein D, Andersen J and Pedersen MR. A phase 3 trial assessing the efficacy and safety of grass allergy immunotherapy tablet in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis with or without conjunctivitis, with or without asthma. Journal of Negative Results in Biomedicine. 2013 ; 12(10)

Produits étudiés	GRAZAX ou placebo : 1 comprimé par jour par voie sublinguale. Le traitement était instauré 8 à 16 semaines avant le début prévu de la saison pollinique et poursuivi pendant toute la durée de celle-ci. La première prise devait avoir lieu dans le centre investigateur où les patients devaient rester en observation pendant au moins 20 à 30 mn. Les autres prises avaient lieu à domicile.
Autres traitements autorisés	En cas de nécessité, outre l'adrénaline auto-injectable, des traitements supplémentaires étaient autorisés pour la rhino-conjonctivite (desloratadine 5 mg comprimés 1/j, olopatadine 1mg/ml gouttes oculaires, 1 à 2/j dans chaque oeil) et pour l'asthme (albuterol 120 µg/dose jusqu'à 2 à 4 inhalations 2 fois/j et fluticasone 250 µg/dose jusqu'à 1 à 2 inhalations 2 fois/jr).
Critère de jugement principal	Score moyen des symptômes de rhino-conjonctivite pendant la saison pollinique (somme des scores quotidiens/ nombre de jours au cours desquels ils ont été enregistrés). Le score était composé de 6 symptômes de rhino-conjonctivite cotés chacun de 0 à 3 : 0 = pas de symptôme, 1 = symptômes légers, 2 = symptômes modérés, 3 = symptômes sévères. Le score quotidien maximal était donc de 18 pour la rhino-conjonctivite.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaire a été calculé sur la base des résultats d'un précédent essai clinique. Le nombre de sujets à inclure était d'environ 150 patients par groupe, en considérant un taux d'abandon de l'étude de 20%, une différence entre groupes de 24% pour le score moyen des symptômes, avec un seuil de significativité de 5% et une puissance de 90%.
Randomisation	Le code de randomisation était sous forme d'enveloppes individuelles dont 1 exemplaire était déposé dans chaque centre investigateur. L'aveugle pouvait être levé pour 1 patient en cas d'urgence. Il n'y a pas eu de levée de l'aveugle pendant l'étude
Méthode d'analyse des résultats	Le critère de jugement principal a été analysé par ANOVA sur la population ITT
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Un total de 166 sujets a été inclus dans le groupe placebo et de 163 dans le groupe traité par GRAZAX. Les sujets sortis d'essai avant le début de la saison pollinique n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité. Cette analyse a donc porté sur 150 patients du groupe placebo et 139 du groupe GRAZAX.
Durée du suivi	Cent quarante patients (84%) du groupe placebo et 136 (83%) du groupe GRAZAX ont terminé l'étude.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Il y avait à l'inclusion 53% de femmes dans le groupe placebo et 54% dans le groupe GRAZAX. L'âge moyen était de 35,9 ± 11,7 ans dans les 2 groupes. L'ancienneté de l'allergie aux pollens de graminées était de 20,5 ± 12,0 ans dans le groupe placebo et 21,4 ± 12,9 ans dans le groupe GRAZAX. Un antécédent d'asthme était présent chez 43 patients (26%) versus 46 (28%). L'IMC était de 27,8 ± 7 versus 28,0 ± 6.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	La moyenne ajustée du score des symptômes a été de 6,06 ± 0,40 ; IC95% [5,25; 6,87] dans le groupe placebo, de 5,69 ± 0,39 ; IC95% [4,90; 6,47] dans le groupe Grazax. La différence (placebo-Grazax) a été de 0,37 ± 0,40 IC95% [-0,41; 1,16] NS

Titre de l'étude	Etude P05238² A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of grass (<i>phleum pratense</i>) sublingual tablet (sch 697243) in adult subjects with a history of grass pollen induced rhinoconjunctivitis with or without asthma.
Type de l'étude	Etude randomisée (1 ;1) en double aveugle versus placebo
Dates de début et fin d'étude	01/2008 – 09/2009
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de GRAZAX versus placebo chez des sujets ayant une rhino-conjonctivite induite par des pollens de graminées, à l'aide de la somme du score quotidien des symptômes de la rhino-conjonctivite et du score de consommation quotidienne de médicaments pendant une saison pollinique.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient(e)s âgé(e)s de 18 à 65 ans, - Antécédent de rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées avec ou sans asthme ayant nécessité un traitement pendant la précédente saison pollinique, - Réponse positive aux tests cutanés (prick test) pour <i>Phleum pratense</i> (diamètre de la papule cutanée \geq 5 mm à celui de la papule obtenue avec le contrôle négatif après 15 à 20 mn au cours de la visite de sélection, - Présence d'IgE spécifiques de <i>Phleum pratense</i> (\geq 0,7 kAU/L) à la visite de sélection. - Volume d'air expiré en 1 seconde (VEMS) \geq70% de la valeur attendue/valeur de référence au cours de la visite de sélection, <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de rhinite allergique et/ou asthme due à un autre allergène et coïncidant avec la saison pollinique des graminées, - Antécédent de rhinite allergique perannuelle et/ou d'un asthme dus à un allergène auquel le patient est régulièrement exposé, - Sujets qui pendant la période d'observation précédant les inclusions dans l'étude : <ul style="list-style-type: none"> o n'avaient pas d'augmentation \geq 4 du score des symptômes de rhino-conjonctivite pendant au moins 2 jours par rapport au score moyen observé avant le début de la saison pollinique o n'avaient pas utilisé de médicament à visée symptomatique pendant au moins 2 jours au cours de la saison pollinique d'observation. - Antécédent de traitement immunosuppresseur pendant les 3 mois précédents, d'asthme sévère, d'anaphylaxie avec symptômes cardiorespiratoire, d'utilisation d'adrénaline auto injectable, d'urticaire chronique, d'angioedème, de sinusite chronique au cours des 2 années précédentes, de dermatite atopique sévère, d'immunothérapie au cours des 5 années précédentes
Cadre et lieu de l'étude	63 centres aux Etats-Unis et 9 au Canada
Produits étudiés	GRAZAX ou placebo : 1 comprimé par jour par voie sublinguale. Le traitement était instauré environ 16 semaines avant le début prévu de la saison pollinique et poursuivi pendant toute la durée de celle-ci, soit approximativement 24 semaines. Les 3 premières prises devaient avoir lieu dans le centre investigateur où les patients devaient rester en observation pendant 30 mn. Les autres prises avaient lieu à domicile.
Autres traitements autorisés	En cas de nécessité, outre l'adrénaline auto-injectable, des traitements supplémentaires étaient autorisés pour : <ul style="list-style-type: none"> - la rhino-conjonctivite (loratadine 10 mg comprimés 1/j, olopatadine 0,1% solution ophtalmique, 1 dans chaque œil 2 fois/j, mometasone 2 pulvérisations dans chaque narine 1 fois/j, prednisone 5 mg, 25mg/j maximum) - l'asthme (albuterol 108 µg/dose jusqu'à 2 inhalations toutes les 4 ou 6h, fluticasone 44 µg/dose 2 inhalations 2 fois/jr, prednisone 5 mg, 25mg/j maximum).
Critère de jugement principal	Score moyen combiné pendant la saison pollinique (somme des scores quotidiens/ nombre de jours au cours desquels ils ont été enregistrés) : <ul style="list-style-type: none"> - des symptômes de rhino-conjonctivite : cf étude GT 14 - de consommation quotidienne de médicaments à visée symptomatique : le score maximum quotidien était 36 pour la rhino-conjonctivite. - Le score combiné maximum était donc de 54

² Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, Bernstein D. Efficacy and safety of Timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. J Allergy Clin Immunol. 2011 ; 127 : 72-80.

Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Score moyen des symptômes de rhino-conjonctivite pendant la saison pollinique, - Score moyen de consommation médicamenteuse pendant la saison pollinique - Score hebdomadaire moyen au questionnaire de qualité de vie spécifique de la rhino-conjonctivite pendant la saison pollinique
Taille de l'échantillon	En se fondant sur un score moyen de $7,07 \pm 4,77$ dans le groupe placebo (estimé à partir des résultats d'une étude précédente), sur une différence entre groupes de 1,63 (23% du score du groupe placebo) avec $\alpha=5\%$ et une puissance de 88%, le nombre de sujets à recruter était de 170 patients / groupe.
Randomisation	Les sujets ont été randomisés par système interactif de réponse vocale. La randomisation a été stratifiée sur le centre et l'existence ou non d'un asthme.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Le critère de jugement principal et les principaux critères secondaires devaient être analysés sur la population FAS (tous les sujets randomisés ayant au moins une donnée sous traitement disponible dans le carnet de suivi). La différence entre les groupes a été analysée par ANOVA avec le centre, l'existence d'un asthme associé et le groupe de traitement comme effets fixes.</p> <p>Le test de Hochberg a été utilisé pour contrôler l'erreur de type I lors de l'analyse des principaux critères de jugement secondaires</p> <p>La distribution des résultats des critères de jugement principal et secondaires n'étant pas normale, les résultats de l'analyse ont été confirmés par tests non paramétriques : test de Wilcoxon et test de Kruskal-Wallis (non prévus dans le plan d'analyse initial).</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Un total de 439 patients a été randomisé et 438 ont reçu au moins 1 dose de leur traitement (population FAS) : 213 dans le groupe GRAZAX et 225 dans le groupe placebo. Les sujets sortis d'essai avant le début de la saison pollinique n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité. Cette analyse a donc porté sur 184 patients du groupe GRAZAX et 207 du groupe placebo, ce qui ne correspond pas à une analyse sur la population FAS.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes (population FAS)	<p>Il y avait à l'inclusion 50% de femmes dans le groupe placebo (n=225) et 51% dans le groupe GRAZAX.</p> <p>L'âge moyen était de $35,9 \pm 9,8$ ans dans le groupe placebo et $35,9 \pm 11,1$ dans le groupe GRAZAX.</p> <p>L'ancienneté de l'allergie aux pollens de graminées était de $20,7 \pm 11,5$ ans dans le groupe placebo et $21,3 \pm 11,6$ ans dans le groupe GRAZAX. Un asthme associé était présent chez 59 patients (26%) versus 45 (21%). L'IMC était de $27,9 \pm 6,0$ versus $27,5 \pm 5,7$.</p> <p>Une sensibilisation à d'autres allergènes était présente chez 191 patients (85%) du groupe placebo et 181 (85%) du groupe GRAZAX.</p>
Résultats inhérents au critère de jugement principal (population PP)	<p>La moyenne ajustée du score total a été de $6,39 \pm 0,39$ dans le groupe placebo, de $5,08 \pm 0,41$ dans le groupe Grazax.</p> <p>La différence a été de $-1,31$ (-20%) $p < 0,005$; IC95% $[-2,22 ; -0,40]$ $[-33\% ; -6\%]$.</p>
Résultats inhérents aux principaux critères de jugement secondaires (population PP)	<ul style="list-style-type: none"> - La moyenne ajustée du score des symptômes de rhino-conjonctivite et d'asthme a été de $4,7 \pm 0,3$ dans le groupe placebo, de $3,8 \pm 0,3$ dans le groupe Grazax. La différence entre groupes a été de $-0,86$ (-18%) $p < 0,005$; IC95% $[-1,46, -0,26]$ $[-29\%, -6\%]$. - La moyenne ajustée du score de consommation quotidienne de médicaments a été de $1,7 \pm 0,2$ dans le groupe placebo et de $1,25 \pm 0,2$ dans le groupe GRAZAX, la différence entre groupes a été de $-0,45$ (-26%), NS ; IC95% $[-0,96 ; 0,06]$ - La moyenne ajustée du score hebdomadaire moyen au questionnaire de qualité de vie a été de $1,57 \pm 0,1$ dans le groupe placebo et $1,30 \pm 0,1$ dans le groupe GRAZAX. La différence entre groupes a été de $-0,27$ (-17%) $p = 0,022$; IC95% $[-0,48 ; -0,05]$

FAS : full analysis set

8.1.1.2 Chez l'enfant

Titre de l'étude	Etude P05239³- A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-group Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Sublingual Immunotherapy With Sch 697243 (<i>Phleum Pratense</i>) In Children 5 To <18 Years Of Age With A History Of Grass Pollen Induced Rhinoconjunctivitis With Or Without Asthma
Type de l'étude	Etude randomisée (1 ;1) en double aveugle versus placebo
Dates de début et fin d'étude	01/2008 – 09/2009
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de GRAZAX versus placebo dans le traitement de la rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées, à l'aide de la somme du score quotidien des symptômes de la rhino-conjonctivite et du score de consommation quotidienne de médicaments pendant une saison pollinique.
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient(e)s âgé(e)s de 5 à <18 ans, - Antécédent de rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées avec ou sans asthme diagnostiquée par un médecin et ayant nécessité un traitement pendant la précédente saison pollinique, - Réponse positive aux tests cutanés (prick test) pour <i>Phleum pratense</i> (diamètre de la papule cutanée \geq 5 mm à celui de la papule obtenue avec le contrôle négatif après 15 à 20 mn au cours de la visite de sélection, - Présence d'IgE spécifiques de <i>Phleum pratense</i> (\geqIgE 0,7 K_AU/L) à la visite de sélection. - Volume d'air expiré en 1 seconde (VEMS) \geq70% de la valeur attendue au cours de la visite de sélection, <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de rhinite allergique et/ou asthme due à un autre allergène ayant été traité et coïncidant avec la saison pollinique des graminées, - Antécédent d'une rhinite allergique perannuelle et/ou d'un asthme ayant été traités régulièrement et dus à un allergène auquel le patient est régulièrement exposé, - Sujets qui pendant la période d'observation précédant les inclusions dans l'étude : <ul style="list-style-type: none"> o n'avaient pas d'augmentation \geq 4 du score des symptômes de rhino-conjonctivite pendant au moins 2 jours par rapport au score moyen observé avant le début de la saison pollinique o n'avaient pas utilisé de médicament à visée symptomatique pendant au moins 2 jours au cours de la saison pollinique d'observation. - Antécédent de traitement immunosuppresseur pendant les 3 mois précédents, d'asthme sévère, d'anaphylaxie avec symptômes cardiorespiratoire, d'utilisation d'adrénaline auto injectable, d'urticaire chronique, d'angioedème, de sinusite chronique au cours des 2 années précédentes, de dermatite atopique sévère, d'immunothérapie au cours des 5 années précédentes
Cadre et lieu de l'étude	68 centres, 58 aux Etats-Unis et 10 au Canada
Produits étudiés	GRAZAX ou placebo : 1 comprimé par jour par voie sublinguale. Le traitement était instauré environ 16 semaines avant le début prévu de la saison pollinique et poursuivi pendant toute la durée de celle-ci. Les 3 premières prises devaient avoir lieu dans le centre investigateur où les patients devaient rester en observation pendant 30 mn. Les autres prises avaient lieu à domicile.
Autres traitements autorisés	En cas de nécessité, outre l'adrénaline auto-injectable, des traitements supplémentaires étaient autorisés pour : <ul style="list-style-type: none"> - la rhino-conjonctivite (loratadine sirop 1mg/ml, 5 ml/j pour les enfants de 5 à <6 ans; 10 mg cp pour les enfants de 6 à <18 ans ; olopatadine 0,1% solution ophtalmique, 1 dans chaque œil 2 fois/j, mometasone 50 µg1 pulvérisation dans chaque narine 1 fois/j 5 à <12 ans, 2 pulvérisations 12 à <18 ans), prednisone 5 mg, 25mg/j maximum) - l'asthme (albuterol 108 µg/dose 2 inhalations toutes les 4 ou 6h, fluticasone 44 µg/dose 2 inhalations 2 fois/jr, prednisone 5 mg, 25mg/j maximum).

³ Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner D. Efficacy and safety of Timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2011 ; 127 : 64-71

Critère de jugement principal	Score moyen combiné pendant la saison pollinique (somme des scores quotidiens/ nombre de jours au cours desquels ils ont été enregistrés) : - des symptômes de rhino-conjonctivite : cf étude GT14 - de consommation quotidienne de médicaments à visée symptomatique : cf étude P05238
Principaux critères de jugement secondaires	- Score moyen des symptômes de rhino-conjonctivite pendant la saison pollinique, - Score moyen de consommation médicamenteuse pendant la saison pollinique - Score hebdomadaire moyen au questionnaire de qualité de vie spécifique de la rhino-conjonctivite pendant la saison pollinique, questionnaire pédiatrique (6 à <12 ans) ou pour adolescents (12 à <18 ans).
Taille de l'échantillon	En se basant sur un score moyen de $7,07 \pm 4,77$ dans le groupe placebo (estimé à partir des résultats d'une étude précédente), sur une différence entre groupes de 1,63 (23% du score du groupe placebo) avec $\alpha=5\%$ et une puissance de 88%, le nombre de sujets à recruter était de 170 patients / groupe.
Randomisation	Les sujets ont été randomisés par système interactif de réponse vocale. La randomisation a été stratifiée sur le centre et l'existence ou non d'un asthme.
Méthode d'analyse des résultats	Le critère de jugement principal et les principaux critères secondaires devaient être analysés sur la population FAS (tous les sujets randomisés ayant au moins une donnée sous traitement disponible dans le carnet de suivi). La différence entre les groupes a été analysée par ANOVA avec le centre, l'existence d'un asthme associé et le groupe de traitement comme effets fixes. Le test de Hochberg a été utilisé pour contrôler l'erreur de type I lors de l'analyse des principaux critères de jugement secondaires La distribution des résultats des critères de jugement principal et secondaires n'étant pas normale, les résultats de l'analyse ont été confirmés par tests non paramétriques : test de Wilcoxon et test de Kruskal-Wallis (non prévus dans le plan d'analyse initial).
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Un total de 345 patients a été randomisé et 344 ont reçu au moins 1 dose de leur traitement (population FAS) : 175 dans le groupe GRAZAX et 169 dans le groupe placebo. Les sujets sortis d'essai avant le début de la saison pollinique n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité. Cette analyse a donc porté sur 149 patients du groupe GRAZAX et 158 du groupe placebo, ce qui ne correspond pas à une analyse sur la population FAS.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes (population FAS)	Il y avait à l'inclusion 38% de filles dans le groupe placebo (n=64) et 33% dans le groupe GRAZAX (n=57). L'âge moyen était de $12,6 \pm 3,0$ ans dans le groupe placebo et $12,1 \pm 3,0$ dans le groupe GRAZAX. L'ancienneté de l'allergie aux pollens de graminées était de $6,7 \pm 3,8$ ans dans le groupe placebo et $6,3 \pm 3,4$ ans dans le groupe GRAZAX. Un asthme associé était présent chez 44 patients (26%) versus 46 (26%). L'IMC était de $20,6 \pm 4,2$ versus $20,3 \pm 5,0$. Une sensibilisation à d'autres allergènes était présente chez 154 patients (91%) du groupe placebo et 152 (87%) du groupe GRAZAX.
Résultats inhérents au critère de jugement principal (population PP)	La moyenne ajustée du score total a été de $6,2 \pm 0,5$ dans le groupe placebo, de $4,6 \pm 0,5$ dans le groupe Grazax. La différence a été de -1,63(-26%) p=0,001 ; IC95% [-2,60 ; -0,66] [-38%, -10%]
Résultats inhérents aux principaux critères de jugement secondaires (population PP)	- La moyenne ajustée du score des symptômes de rhino-conjonctivite et d'asthme a été de $4,91 \pm 0,41$ dans le groupe placebo, de $3,71 \pm 0,4$ dans le groupe Grazax. La différence entre groupes a été de -1,20 (-25%) p=0,005 ; IC95% [-1,95 ; -0,45] [-36% ; -9%]. - La moyenne ajustée du score de consommation quotidienne de médicaments a été de $1,33 \pm 0,23$ dans le groupe placebo et de $0,91 \pm 0,25$ dans le groupe GRAZAX, la différence entre groupes a été de -0,42 (-32%), NS ; IC95% [-0,88, 0,03] [-58%, 4%]. - La moyenne ajustée du score hebdomadaire moyen au questionnaire de qualité de vie a été de $1,77 \pm 0,12$ dans le groupe placebo et $1,45 \pm 0,11$ dans le groupe GRAZAX. La différence entre groupes a été de -0,32 (-18%), p=0,042 ; IC95% [-0,60 ; -0,03], [-32%, -2%]

FAS : full analysis set

8.1.1.3 Chez l'enfant et l'adulte

Titre de l'étude	Etude P08067⁴ A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of grass (<i>Phleum pratense</i>) sublingual tablet (SCH 697243) in subjects between 5 and 65 years of age, with a history of grass pollen-induced rhinoconjunctivitis, with or without asthma
Type de l'étude	Etude randomisée (1 ;1) en double aveugle versus placebo
Date de début et fin d'étude	06/2011 – 08/2012
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de GRAZAX versus placebo dans le traitement de la rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées, à l'aide de la somme du score quotidien des symptômes de la rhino-conjonctivite et du score de consommation quotidienne de médicaments pendant une saison pollinique (score total combiné).
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient(e)s âgé(e)s de 5 à 65 ans, - Antécédent de rhino-conjonctivite allergique aux pollens de graminées avec ou sans asthme diagnostiquée par un médecin et ayant nécessité un traitement pendant la précédente saison pollinique, - Réponse positive aux tests cutanés (prick test) pour <i>Phleum pratense</i> (diamètre de la papule cutanée \geq 5 mm à celui de la papule obtenue avec le contrôle négatif après 15 à 20 mn au cours de la visite de sélection, - Présence d'IgE spécifiques de <i>Phleum pratense</i> (\geq IgE 0,7 K_AU/L) à la visite de sélection. - Volume d'air expiré en 1 seconde (VEMS) \geq70% de la valeur attendue au cours de la visite de sélection et de la visite de randomisation, - ECG normal ou « cliniquement acceptable pour l'investigateur » à la visite de sélection pour les sujets âgés de 55 à 65 ans. <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de rhinite allergique et/ou asthme due à un autre allergène ayant été traité et coïncidant avec la saison pollinique des graminées, - Antécédent d'une rhinite allergique perannuelle et/ou d'un asthme ayant été traités régulièrement et dus à un allergène auquel le patient est régulièrement exposé, - Antécédent de traitement immunosuppresseur pendant les 3 mois précédents, d'asthme sévère, d'anaphylaxie avec symptômes cardiorespiratoire, d'utilisation d'adrénaline auto injectable, d'urticaire chronique, d'angioedème, de sinusite chronique au cours des 2 années précédentes, de dermatite atopique sévère, d'immunothérapie au cours des 5 années précédentes
Cadre et lieu de l'étude	173 centres, 145 aux Etats-Unis et 28 au Canada
Produits étudiés	GRAZAX ou placebo : 1 comprimé par jour par voie sublinguale. Le traitement était instauré au moins 12 semaines avant le début prévu de la saison pollinique et poursuivi pendant toute la durée de celle-ci. La première prise devait avoir lieu dans le centre investigateur ou les patients devaient rester en observation pendant 30 mn. Les autres prises avaient lieu à domicile.
Autres traitements autorisés	En cas de nécessité, outre l'adrénaline auto-injectable, des traitements supplémentaires étaient autorisés pour : <ul style="list-style-type: none"> - la rhino-conjonctivite (loratadine sirop 1mg/ml, 5 ml/j pour les enfants de 5 à <6 ans, 10 ml/j pour les enfants de 6 à <18 ans ou loratadine 10 mg cp 1/j > 6 ans; olopatadine 0,1% solution ophtalmique, 1 dans chaque œil /j, mometasone 1 pulvérisation dans chaque narine 1 fois/j <12 ans, 2 pulvérisations >12 ans), prednisone 5 mg, 25mg/j maximum) - l'asthme (albuterol 108 µg/dose 2 inhalations toutes les 4 à 6h, fluticasone 44 µg/dose 2 inhalations 2 fois/jr \geq12 ans jusqu'à 10 2 fois/j, prednisone 5 mg, 25mg/j maximum).
Critère de jugement principal	Score moyen combiné pendant la saison pollinique (somme des scores quotidiens/ nombre de jours au cours desquels ils ont été enregistrés) : <ul style="list-style-type: none"> - des symptômes de rhino-conjonctivite : cf étude GT 14,

⁴ Maloney J, Bernstein D, Nelson H, Creticos P, Hébert J et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 ; 112 : 146-53

	<ul style="list-style-type: none"> - de consommation quotidienne de médicaments à visée symptomatique : le score maximum quotidien était 36 pour la rhino-conjonctivite. - Le score combiné maximum était donc de 54
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Score moyen des symptômes de rhino-conjonctivite pendant la saison pollinique, - Score total moyen pendant le pic pollinique, - Score hebdomadaire moyen au questionnaire de qualité de vie spécifique de la rhino-conjonctivite pendant la saison pollinique (≥ 12 ans), - Score moyen de consommation médicamenteuse pendant la saison pollinique.
Taille de l'échantillon	En se basant sur les résultats d'études précédentes (P05238 et P05239), avec une différence entre les traitements (GRAZAX-placebo) de $-1,45 \pm 4,38$, avec $\alpha=0,05$, en prévoyant de recruter un total de 1500 sujets avec un taux de sorties d'essai estimé à 17% (soit 1240 sujets analysables), la puissance du test évaluant le critère de jugement principal était $>99\%$.
Randomisation	Les sujets ont été randomisés par système interactif de réponse vocale. La randomisation a été stratifiée sur l'existence ou non d'un asthme et sur l'âge (sujet pédiatrique ≥ 5 à <18) ou adulte.
Méthode d'analyse des résultats	Le critère de jugement principal et les principaux critères secondaires devaient être analysés sur la population FAS (tous les sujets randomisés ayant au moins pris une dose de traitement et ayant au moins une donnée disponible sous traitement). La différence entre les groupes devait être analysée par ANOVA avec le traitement, l'existence d'un asthme associé, la région pollinique et l'âge (< 18 or ≥ 18) comme covariables. La distribution des résultats des critères de jugement principal et secondaires n'étant pas normale, l'analyse des résultats a été effectuée par test non paramétrique de Wilcoxon et estimateur de Hodges Lehmann, à l'exception de la consommation médicamenteuse pendant la saison pollinique qui a été analysée par zero inflated log-normal model.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>Un total de 1501 patients a été randomisé et 1498 ont reçu au moins 1 dose de leur traitement (population FAS) : 753 dans le groupe GRAZAX et 745 dans le groupe placebo.</p> <p>Les sujets ayant des données d'efficacité insuffisantes, c'est-à-dire n'ayant pas de données collectées pendant la saison pollinique n'ont pas été considérés comme évaluables du point de vue de l'efficacité. Cette analyse a donc porté sur 629 patients du groupe GRAZAX et 672 du groupe placebo, ce qui correspond à des effectifs inférieurs à la population per protocole telle que définie dans le rapport d'étude clinique.</p>
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes (population FAS)	<p>Il y avait à l'inclusion 44% de femmes dans le groupe placebo (n=333) et 51% dans le groupe GRAZAX (n=381).</p> <p>L'âge moyen était de $33,5 \pm 14,5$ ans dans le groupe placebo et $32,9 \pm 14,5$ ans dans le groupe GRAZAX. L'âge médian était de 34 ans dans les 2 groupes (5-65 ans).</p> <p>La répartition par classes d'âge était : 5-<12 ans : 7% (n=58) dans le groupe placebo, 8% (n=58) dans le groupe GRAZAX ; 12-<18 ans : 12% (n=88) versus 11% (n=86), 18-<50 ans : 66% (n=491) versus 68% (n=515) ; 50-<65 ans : 15% (n=116) versus 12% (n=89) ; 65 ans : $<1\%$ (n=3) versus 1% (n=4).</p> <p>L'ancienneté de l'allergie aux pollens de graminées était de $18,1 \pm 13,2$ ans dans le groupe placebo et $17,3 \pm 12,4$ ans dans le groupe GRAZAX. Un asthme associé était présent chez 186 patients (24,8%) versus 182 (24,2%).</p> <p>Une sensibilisation à d'autres allergènes était présente chez 639 patients (85,3%) du groupe placebo et 640 (85,1%) du groupe GRAZAX.</p>
Résultats inhérents au critère de jugement principal (patients ayant été traités pendant la saison pollinique)	<p>La moyenne du score total a été de $5,1 \pm 4,3$ dans le groupe placebo (n=672), de $4,2 \pm 4,0$ dans le groupe GRAZAX (n=629)</p> <p>La médiane du score total a été de 4,2 dans le groupe placebo, de 3,2 dans le groupe GRAZAX.</p> <p>La différence des médianes a été de -0,98 (-23%) $p<0,001$; IC95% [-1,2 ; -0,4] [-36,0%, -13,0%]</p>
Résultats inhérents aux principaux critères de jugement secondaires (patients ayant été traités pendant la saison pollinique)	<p>Score des symptômes de rhino-conjonctivite pendant toute la saison pollinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - La moyenne a été de $3,7 \pm 3,0$ dans le groupe placebo (n=672), de $3,2 \pm 2,8$ dans le groupe GRAZAX (n=629). - La médiane a été de 3,1 dans le groupe placebo et 2,5 dans le groupe GRAZAX, avec une différence entre groupes de -0,6 (-20%) $p=0,001$; IC95% [-0,7, -0,2] [-32,0% ; -10,0%]. <p>Score total moyen pendant le pic pollinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - La moyenne a été de $5,7 \pm 5,0$ dans le groupe placebo (n=663), de $4,6 \pm 4,6$ dans le groupe GRAZAX (n=620). - La médiane a été de 4,7 dans le groupe placebo et 3,3 dans le groupe GRAZAX, avec une différence entre groupes de -1,3 (-29%) $p<0,001$; IC95% [-1,4 ; -0,5] [-39,0% ; -15,0%]. <p>Score de qualité de vie pendant la saison pollinique (≥ 12 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La moyenne a été de $1,3 \pm 1,1$ dans le groupe placebo (n=520), de $1,2 \pm 1,1$ dans le

	<p>groupe GRAZAX (n=476).</p> <ul style="list-style-type: none"> - La médiane a été de 1,06 dans le groupe placebo et 0,93 dans le groupe GRAZAX, avec une différence entre groupes de -0,13 (-12%) p=0,027 IC95% [-0,2, 0,0] [-27%, 1,0%]. <p>Le score moyen de consommation quotidienne de médicaments a été de 1,28 dans le groupe placebo (n=672) et de 0,88 dans le groupe GRAZAX (n=629), la différence entre groupes a été de -0,40 (-31%) IC95% [-0,65 ; -0,15] p=0,002 [-48,0% ; -14,0%].</p>
--	---

FAS : full analysis set

8.1.2 Etude post-inscription EPIGRAM

8.1.2.1 Méthode

L'étude EPIGRAM est une étude pharmaco-épidémiologique observationnelle, prospective, de type "suivi de cohorte", auprès d'un échantillon aléatoire représentatif de médecins compétents en allergologie, ayant inclus et suivi des patients durant 6 à 8 mois jusqu'à la fin de saison pollinique. GRAZAX a été prescrit en ambulatoire dans les conditions normales d'exercice.

Objectifs

- caractériser la population rejointe par GRAZAX en particulier les données sociodémographiques, les antécédents, les comorbidités, le diagnostic et sa confirmation, l'histoire et la sévérité de la maladie, les traitements symptomatiques antérieurs,
- décrire les modalités de prescription de GRAZAX en termes d'indication, de posologie, de traitements concomitants, de date d'instauration du traitement et de stratégie thérapeutique et évaluer "le bon usage" du produit,
- caractériser la population des prescripteurs de GRAZAX en termes de spécialité et de type d'exercice,
- estimer le taux de maintenance du traitement par GRAZAX, la fréquence des arrêts prématurés et leurs motifs,
- estimer la fréquence de survenue des effets indésirables reliés à GRAZAX et les décrire.

Centres investigateurs

L'étude a été réalisée auprès d'un échantillon aléatoire représentatif de médecins compétents en allergologie exerçant en France. Un tirage aléatoire stratifié sur la zone géographique (7 zones correspondant aux régions définies pour les débuts de saison pollinique) a été réalisé à partir d'une base de sondage issue des bases Thalès CEGEDIM des médecins ayant une activité "allergologie" renseignée parmi les spécialités suivantes : médecins généralistes, pneumologues, pédiatres, ORL, dermatologues.

Un taux de participation des médecins à l'étude de 65% était attendu. Il était prévu de mettre en place 120 médecins pour 80 incluant effectivement des patients.

Critères de sélection des patients :

- critères d'inclusion : adulte ou enfant, dûment informé, à qui l'investigateur prescrivait GRAZAX pour la première fois.
- critères de non-inclusion : adulte ou enfant ayant déjà pris GRAZAX et patient ayant des difficultés importantes avec la langue française.
- un échantillon de 480 patients était attendu, avec un maximum de 10 patients par investigateur.

Critères de jugement

Critère principal : bon usage du produit

L'algorithme de définition du bon usage du produit a été défini par le Comité Scientifique de l'étude et a fait l'objet d'une note méthodologique adressée à la HAS en janvier 2012. Il a été établi sur un ensemble de 15 critères. Treize d'entre eux étaient issus du RCP et concernaient le respect de l'indication, des contre-indications, de la posologie (manifestations cliniques, sévérité, examens complémentaires, âge ≥ 5 ans, ≤ 65 ans, grossesse, affections malignes ou maladies systémiques, inflammation de la cavité buccale, asthme, absence d'avulsion et de chirurgie dentaire, posologie, surveillance médicale, instauration du traitement par rapport au début de la saison pollinique, poursuite du traitement) et 2 étaient issus des avis de la Commission de la transparence (symptômes exclusivement attribuables au pollen de graminées et contrôle insuffisant par les traitements symptomatiques).

Ces déviations ont été classées en déviations mineures ou majeures par le comité scientifique sur chacun des 3 axes indications/ contre-indications/ posologie.

Trois groupes ont été définis :

- Patient ne présentant pas de déviation
- Patient présentant des déviations mineures (sans déviations majeures)
- Patient présentant au moins une déviation majeure.

Le critère de jugement principal est la proportion de patients présentant au moins une déviation majeure au RCP et aux avis de la Commission de la Transparence.

Critères de jugement secondaires

- Proportion de patients ayant une bonne observance. Un patient était considéré comme « observant » (ayant un taux de maintien satisfaisant) s'il avait pris GRAZAX pendant au moins 80% de la période de traitement.

Le taux de maintenance du traitement était calculé selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Nb Jours Traitement Théorique} - \text{Nb Oublis}}{\text{Nb Jours Traitement Théorique}}$$

L'observance était également évaluée à partir de l'échelle de Morisky complétée par le patient à chaque visite de suivi.

- Description et fréquence des événements indésirables liés à la prise de GRAZAX®.

Analyse statistique

Analyse descriptive.

La médiane de durée de traitement a été estimée par la méthode de Kaplan Meier.

Déroulement de l'étude

L'étude comportait 3 visites :

- V1, visite d'inclusion au cours de laquelle devait avoir lieu la première prise de GRAZAX,
- V2, 1 à 2 mois après V1, en consultation ou par entretien téléphonique, à discrétion de l'investigateur
- V3, visite de fin d'étude 6 à 8 mois après V1, en fin de saison pollinique

8.1.2.2 Résultats

Caractéristiques des patients

Un total de 508 patients a été inclus, dont 504 ont constitué la population d'analyse (les données de 4 patients inclus à tort n'ont pas été incluses dans l'analyse).

Parmi ces 504 patients, 454 (90,1 %) ont eu un suivi complet (une visite finale ou une notification d'arrêt de traitement) dont 388 (77 %) ont été suivis jusqu'à la visite finale V3, 59 jusqu'à la visite V2, 3 jusqu'à la visite V1 et 4 ont rempli un questionnaire de dernières nouvelles.

Parmi les 50 autres patients, 20 (4%) ont été perdus de vue et n'ont eu aucun suivi, 25 ont eu un suivi incomplet (absence de visite finale ou d'arrêt de traitement) et 5 patients ont retiré leur consentement.

Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'analyse figurent dans le tableau 1 ci-dessous :

Age moyen (ans) à l'inclusion \pm écart type - étendue (n=504)	27,1 \pm 14,4 – 4 à 70
Ancienneté du diagnostic de la rhino conjonctivite allergique aux pollens de graminées (ans) – moyenne \pm écart type (n=504)	7,5 (\pm 8)
Présence d'une rhinite et/ou conjonctivite – n (%)	502 (99,6%)
Rhinoconjonctivite allergique sévère - n (%)	503* (99,8%)
Allergie aux pollens de graminées seule cause de la symptomatologie en saison pollinique - n (%)	334 (66,3%)
Traitement symptomatique au cours de la dernière saison pollinique - n (%)	475 (94,2%)
Bilan allergologique aux pollens de graminées :	
Prick test positifs - n (%)	475 (94,2%)
Seul dosage IgE positif - n (%)	9 (1,8%)
Tests non faits - n (%)	10 (2%)
Valeurs manquantes – n	10

* : 1 patiente avait une indication d'asthme sans rhinite et /ou conjonctivite, mais avec perturbation du sommeil et des activités, ce qui a fait considérer ses symptômes comme sévères.

Représentativité des patients inclus :

Quatre-vingt-cinq patients figurent dans le registre de non-inclusion. Le motif le plus souvent évoqué était le coût du traitement restant à charge (60% des patients du registre).

Les patients inclus dans l'analyse (n=504) ont été comparés aux patients du registre de non-inclusion (n= 85). Les patients de la cohorte étaient globalement comparables aux patients non inclus en termes de profil allergique : ancienneté, durée des symptômes, co-allergie, immunothérapie allergénique (ITA) antérieure. La seule différence observée était le degré de sévérité de la rhinite allergique : 99,8 % de rhinites modérées à sévères pour les patients inclus dans l'analyse, 91,6 % pour ceux du registre.

Traitements symptomatiques antérieurs :

Des traitements symptomatiques avaient été utilisés au cours de la saison précédente par 475 patients (94,2%). Ces traitements étaient des antihistaminiques par voie orale pour 449 d'entre eux, des corticostéroïdes locaux par voie nasale pour 250, des collyres antidégranulants pour 111 ou antihistaminiques pour 86 patients.

ITA antérieure au pollen de graminées :

Deux cent vingt-sept patients (45%) avaient déjà reçu une ITA au pollen de graminées dans les années précédentes (médiane d'ancienneté du traitement : 3 ans) dont 152 (30%) au cours de l'année précédant le début du traitement par GRAZAX.

Autres sensibilisations et allergies associées :

Selon les médecins, 62% des patients (n=314) avaient une polysensibilisation ou une allergie associée à leur allergie aux pollens de graminées.

En considérant qu'une allergie associe une histoire clinique et des tests cutanés, 55% des patients (220/403) sans valeurs manquantes pour ces données avaient au moins une autre allergie (incluant les allergies aux pollens d'herbacées, pollens d'arbres, acariens, moisissures, phanères d'animaux).

Une ITA était en cours vis-à-vis d'un autre allergène pour 20% des patients (n=92).

Asthme :

Parmi les patients commençant un traitement par GRAZAX, 33% (n=168) avaient un asthme associé.

Pour 80 d'entre eux, il se manifestait exclusivement en saison pollinique. Le contrôle de l'asthme à l'instauration de GRAZAX était satisfaisant ou partiel pour 160 patients/168.

Le profil des patients asthmatiques était comparable à celui des patients non asthmatiques en termes de symptomatologie et histoire clinique de la RA.

Caractéristiques des médecins

Dans le cadre de l'étude, 116 investigateurs ont été recrutés dont 53% étaient des allergologues exclusifs, 47% des spécialistes (principalement pneumologues-allergologues et pédiatres-allergologues) et 3,4% des médecins généralistes.

La plupart (90,3%) exerçait en libéral, avec une vacation à l'hôpital pour 48% d'entre eux (effectif analysé pour ce critère n=62/116).

Ces médecins consacraient en moyenne $71 \pm 34,5\%$ de leur activité à l'allergologie (effectif analysé pour ce critère n=75/116) et 68% d'entre eux étaient adhérents à une société savante d'allergologie (SFA ou ANAFORCAL).

Parmi les 116 médecins recrutés, 87 (75%) ont été actifs et ont inclus au moins un patient. Le profil de ces 87 médecins ne différait pas de celui des 29 médecins n'ayant pas inclus de patients, à l'exception de la prescription de GRAZAX au cours des 12 derniers mois (44% des médecins l'avaient prescrit parmi les médecins dits 'actifs' versus 16% parmi les autres médecins).

Modalités de prescription de GRAZAX

Instauration du traitement

- Indication :

Une rhinite et/ou une conjonctivite étaient présentes chez 502 patients/504 (99,6%).

- Posologie :

L'ensemble des patients a débuté le traitement par GRAZAX (prise d'au moins un comprimé) à la posologie de 1 comprimé par jour (effectif analysé pour ce critère : n=493).

- Instauration du traitement :

Le délai moyen observé entre la première prise et le début de la saison pollinique était de $79,7 \pm 29,3$ jours.

- Surveillance de la première prise :

Pour 98% des patients (487/499), la première prise a eu lieu sous surveillance au cabinet médical (n=485) ou sous surveillance en dehors du cabinet (n=2). La première prise n'a pas eu lieu sous surveillance pour 12 patients/499.

Traitements symptomatiques associés lors de la saison sous GRAZAX

Les traitements symptomatiques prescrits et pris au cours de la saison pollinique 2012 figurent dans le tableau 2 ci-dessous :

Traitement symptomatique	A l'issue de l'inclusion V1 (n=504)	A l'issue de la visite intermédiaire V2 (n=459)
Prescrit pour la saison 2012 - n patients (%)	382 (75,8%)	365/436* (83,7%)
Antihistaminique (oral)	361 (71,6%)	327/436* (75%)
Corticostéroïdes (local nasal)	150 (29,8%)	13/436* (3,0%)
Collyre antidégranulant	77 (15,3%)	68/436* (15,6%)
Bêta-2 agonistes CDA (inhalé)	59 (11,7%)	41/436* (9,4%)
Antihistaminique (local)	54 (10,7%)	50/436* (11,5%)
Collyre antihistaminique	53 (10,5%)	42/436* (9,6%)
Corticostéroïdes (inhalé bronchique)	36 (7,1%)	27/436* (6,2%)
Bêta-2 agonistes LDA (inhalé)	30 (6%)	23/436* (5,3%)
Antileucotriènes	27 (5,4%)	25/436* (5,7%)
Corticostéroïdes (oral)	16 (3,2%)	15/436* (3,4%)
Autres	4 (0,8%)	8/436* (1,8%)

CDA : courte durée d'action ; LDA : longue durée d'action ; * 23 valeurs manquantes

Tableau 3 : traitements symptomatiques associés au moment de la visite finale V3 : comparaison 2011-2012

Traitements	Saison 2011(V1) n=415	Saison 2012 (V3) n=415
Recours à des traitements symptomatiques	395 (95,2%)	318 (77%)
Antihistaminique (local)	73 (18,5%)	38 (11,9%)
Antihistaminique (oral)	371 (93,9%)	278 (87,4%)
Corticostéroïdes (local nasal)	210 (53,2%)	116 (36,5%)
Corticostéroïdes (oral)	37 (9,4%)	8 (2,5%)
Corticostéroïdes (inhalé bronchique)	49 (12,4%)	28 (8,8%)
Bêta-2 agonistes CDA (inhalé)	51 (12,9%)	30 (9,4%)
Bêta-2 agonistes LDA (inhalé)	36 (9,1%)	15 (4,7%)
Antileucotriènes	32 (8,1%)	16 (5%)
Collyre antidégranulant	87 (22%)	45 (14,2%)
Collyre antihistaminique	74 (18,7%)	33 (10,4%)
Autres	12 (3%)	7 (2,2%)

CDA : courte durée d'action ; LDA : longue durée d'action

Bon usage du produit

En combinant les 15 critères de bon usage issu du RCP aux 2 critères additionnels issus de l'avis de la Commission de la transparence, la proportion de patients ayant une déviation qualifiée de majeure était de 56% (220/504 patients inclus).

Tableau 4 : Bon usage

n=504	
Selon le RCP (critère composite)	
<ul style="list-style-type: none"> • Pas de déviation • Déviation mineure • Déviation majeure • Valeurs manquantes 	295 (74,5%) 31 (7,8%) 70 (17,7%) 108
Selon le RCP et l'avis de transparence	
<ul style="list-style-type: none"> • Pas de déviation • Déviation mineure • Déviation majeure • Valeurs manquantes 	161 (40,9%) 13 (3,3%) 220 (55,8%) 110

Maintenance et adhérence au traitement

Le taux de maintenance estimé à V2 et V3 a été de l'ordre de 95%.

Tableau 5 : Maintenance

	V2 - n=468	V3 - n=415
Taux de maintenance moyen en % (effectifs analysés)	94,9 ± 16* (n=434)	96,1 ± 10,6* (n=204)
Taux de maintenance > 80%	407/434 (93,8%)	193/204 (94,6%)
Valeurs manquantes	34	211

* : écart type

Tableau 6 : adhérence au traitement selon le questionnaire de Morisky

	V2 - n=468	V3 - n=415
Questionnaire disponible – n patients	305	246
Oubli de prendre le médicament	80/305 (26,5%)	85/246 (34,7%)
Valeurs manquantes	3	1
Négligence dans la prise	20/305 (6,7%)	26/246 (10,6%)
Valeurs manquantes	6	1
Arrêt de la prise si le patient se sent mieux	8/305 (2,7%)	6/246 (2,4%)
Valeurs manquantes	5	1
Arrêt de la prise si le patient se sent moins bien lors de la prise	19/305 (6,5%)	15/246 (6,2%)
Valeurs manquantes	11	3
Patient observant à l'issue de la visite	202/305 (69,9%)	149/246 (62,1%)
Valeurs manquantes	16	6

Durée et arrêts de traitement

Durée de traitement

La durée médiane estimée du traitement a été de 173 jours, IC 95% [167 ;177].

Arrêts prématurés

Soixante et onze patients/504 (14%) ont arrêté le traitement prématurément, dont 54 avant la saison pollinique.

Les arrêts sont survenus après une durée médiane de 27 jours (moyenne : 43,1 ± 43,7 jours).

Ils étaient dus en majorité à la survenue d'événements indésirables (50 patients).

Le détail de ces arrêts et leur motif figurent dans le tableau 7 ci-dessous :

Arrêts prématurés de traitement	Patients inclus (n=504)
Nombre (%)	71/504 (14,1%)
Moment de l'arrêt	
• A l'issue de la première prise du comprimé	5/71 (7%)
• Au cours du premier mois	31/71 (43,7%)
• Au-delà du premier mois et avant la saison pollinique	18/71 (25,4%)
• Au cours de la saison pollinique	17/71 (23,9%)
Motif de l'arrêt	
• événement indésirable	50/71 (70,4%)
• Coût du traitement non remboursé	4/71 (5,6%)
• Raisons personnelles	3/71 (4,2%)
• Mauvaise observance	3/71 (4,2%)
• Inefficacité	3/71 (4,2%)
• Se sent bien	3/71 (4,2%)
• Retrait de consentement	2/71 (2,8%)
• Autres	3/71 (4,2%)

Événements indésirables

Le nombre des événements indésirables et des patients concernés figurent dans le tableau 8 ci-dessous :

	n patients/504 (%)	n événements
Présence d'un EI	227 (45%)	699
Présence d'un EI en une relation possible avec le traitement	216 (42,9%)	656
Survenue d'un EI grave	3 (0,6%)	3

Le délai moyen entre la 1^{ère} prise et la survenue du 1^{er} événement possiblement lié au traitement était de 4,8 ± 13,6 jours. La plupart des événements sont survenus pour la première fois très tôt après la première prise, la médiane de survenue des événements étant inférieure à un jour.

La nature des événements indésirables les plus fréquents ayant un lien possible avec le traitement figure dans le tableau 9 ci-dessous :

Nature des EI liés au traitement	Nombre de patients concernés/504 (%)
Prurit oral	84 (16,7%)
Irritation de la gorge	82 (16,3%)
Paresthésie orale	44 (8,7%)
Prurit auriculaire	25 (5%)
Œdème de la bouche	18 (3,5%)
Œdème des lèvres	14 (2,8%)
Prurit de la langue	13 (2,6%)
nausée	12 (2,3%)
Prurit cutané	11 (2,2%)
Prurit des lèvres	10 (2%)
toux	10 (2%)

Trois patients (0,6%) ont eu des événements graves considérés comme liés à GRAZAX :

- un œdème de la luette associé à une gêne à la déglutition,
- un œdème de la langue avec gêne respiratoire, picotement buccal, dysphonie, œdème laryngé, gonflement de la muqueuse buccale, prurit oral et de la gorge,
- une parodontite avec douleur gingivale, œdème gingival, saignement gingival et aggravation de l'asthme.

Un traitement a été prescrit dans 36,1% des événements indésirables possiblement liés à GRAZAX. L'administration de GRAZAX a été arrêtée dans 29,4% des cas et interrompue temporairement dans 3% des cas.

8.1.3 Etudes publiées

8.1.3.1 Etude ayant évalué la différence minimale cliniquement pertinente pour le score des symptômes de rhinoconjonctivite⁵

Le laboratoire a déposé une étude réalisée en France qui a porté sur le score des symptômes de la rhinoconjonctivite (RTSS) afin d'étayer la pertinence clinique des résultats des études déposées concernant GRAZAX ;

Pour cette étude observationnelle 2300 médecins ont été pressentis (allergologues, pédiatres, pneumologues, ORL) dont 298 ont finalement été retenus (les critères de sélection de ces médecins ne sont pas décrits dans la publication). Les patients inclus devaient être âgés de 5 à 65 ans et consulter pour rhinoconjonctivite allergique modérée à sévère diagnostiquée et cotée entre 6 et 18 au RTSS le jour de la consultation et les 2 jours précédents. L'asthme était un critère de non inclusion. Les patients devaient coter quotidiennement leurs symptômes selon le RTSS.

La population incluses comportait 806 patients au total (5 à 11 ans : n=253, 12 à 17 ans : n=250, 18 à 65 ans : 303).

La différence minimale cliniquement pertinente (MID) a été déterminée pour chaque classe d'âge en utilisant soit des méthodes fondées sur une valeur de référence (dite « de l'ancre »),

- Différence sur l'échelle GCRS (global rating of change scale : échelle standardisée de cotation hebdomadaire de la perception de la modification des symptômes par le patient, comprise entre -7 et +7)
- Questionnaire validé de qualité de vie spécifique de la rhinoconjonctivite, adapté à l'âge du patient, cotation hebdomadaire.

Soit une méthode basée sur la distribution statistique des scores.

La différence minimale cliniquement pertinente pour le score des symptômes de la rhinoconjonctivite (RTSS) a été estimée selon les différentes méthodes et classes d'âge comme étant de 1,1 à 1,3.

Il est à noter que le score utilisé dans cette étude est le score des symptômes de la rhinoconjonctivite (RTSS) dont le maximum est de 18 alors que dans 3 des études contrôlées déposées par le laboratoire, le score clinique utilisé était le score combiné incluant aussi le score de consommation médicamenteuse, dont le maximum était de 54.

8.1.3.2 Méta-analyse concernant l'efficacité des traitements symptomatiques de la rhinoconjonctivite allergique et des immunothérapies sublinguales avec comparaison indirecte⁶

Le laboratoire a déposé cette méta-analyse qui a inclus des études publiées comparatives en double aveugle ayant testé l'efficacité des traitements symptomatiques (antihistaminiques H1 - 23 études, corticostéroïdes par voie nasale- 9 études, association azelastine-fluticasone – 3 études) et de deux immunothérapies sublinguales (association à base de pollens de 5 graminées – 5 études ou spécialité à base de pollen de fléole des prés - 6 études.).

Les méta-analyses ont confirmé l'efficacité de tous les types de traitements. En comparaison indirecte, les immunothérapies sublinguales ont eu un impact clinique moyen plus important que

⁵ Devillier P, Chassany O, Vicaut E *et al.* The minimally important difference in the rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2014; 69: 1689-95

⁶ Devilliers P, Dreyfus J F, Demoly P, *et al.* A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med*. 2014 :12:71.

les antihistaminiques de seconde génération et semblable à celui des corticostéroïdes administrés par voie nasale.

8.1.3.3 Méta-analyse concernant l'efficacité des immunothérapies sublinguales indiquées dans le traitement des rhinoconjunctivites allergiques saisonnières⁷

Cette méta-analyse a inclus des études publiées comparatives en double aveugle versus placebo ayant testé l'efficacité des immunothérapies sublinguales à un placebo sur la modification du score de symptômes de la rhinoconjunctivite (fléole des prés : 8 études, association à base de pollens de 5 graminées : 5 études,) et sur le score médicamenteux (12 études).

L'analyse a conclu à un faible bénéfice concernant le score des symptômes et le score médicamenteux.

Des événements indésirables ont été signalés pour 61,3% des patients traités et 20,9% des patients sous placebo. Sept patients/4659 ont eu un événement indésirable nécessitant l'administration d'adrénaline.

8.1.3.4 Evaluation technologique du NHS concernant l'immunothérapie par voie sous cutanée et par voie sublinguale dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière⁸

Les méta-analyses concernant la voie sublinguale ont inclus des études en double aveugle versus placebo ayant utilisé l'administration d'extrait de pollen de féole des prés, mais aussi de pollens d'arbres et de mélanges de plusieurs sortes de pollens de graminées. Ces méta-analyses ont conclu à une réduction statistiquement significative des scores de symptômes (42 études), médicamenteux (35 études) et combiné (6 études) par rapport au placebo et à un effet significatif sur la qualité de vie (7 études).

Les événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant les traitements actifs. Les réactions locales orales ont été les événements indésirables les plus fréquemment signalés. Une réaction anaphylactique a été signalée chez 0,9% des patients traités dans les études où de tels événements indésirables ont été signalés. L'utilisation d'adrénaline a été mentionnée pour 1 cas/782 dans les études mentionnant ce traitement.

⁷ Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2015.; 8:1301-9.

⁸ Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, Barto , P J Dretzke. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis; NHS – HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT - VOLUME 17 ISSUE 27 July 2013 - ISSN 1366-5278;

08.2 Tolérance

8.2.1 Etudes de phase III

8.2.1.1 Etude GT-14

Au total, 121 patients/163 (74%) du groupe traité par GRAZAX et 101 patients/166 (61%) du groupe placebo ont signalé un ou plusieurs événements indésirables.

Les événements indésirables ayant concerné $\geq 5\%$ des patients de l'un ou l'autre groupe figurent dans le tableau 10 :

Evénements indésirables - n patients-(%)	GRAZAX - n =163	Placebo - n=166
Prurit auriculaire	16 (10%)	1 (<1%)
Troubles gastro-intestinaux		
- Œdème buccal	9 (6%)	0
- Prurit oral	29 (18%)	1 (<1%)
Infections		
- Rhinopharyngite	23 (14%)	24 (14%)
- Sinusite	12 (7%)	6 (4%)
- Infection respiratoire haute	17 (10%)	15 (9%)
Système nerveux		
- Céphalées	8 (5%)	12 (7%)
- Paresthésie orale	14 (9%)	2 (1%)
Irritation de la gorge	24 (15%)	4 (2%)
Urticaire	8 (5%)	0

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement ayant concerné $\geq 5\%$ des patients de l'un ou l'autre groupe figurent dans le tableau 11 :

Evénements indésirables – n patients-(%)	GRAZAX n=163	Placebo n=166
Prurit auriculaire	16 (10%)	1 (<1%)
Troubles gastro-intestinaux		
- Œdème buccal	9 (6%)	0
- Prurit oral	28 (17%)	1 (<1%)
Système nerveux		
- Paresthésie orale	14 (9%)	2 (1%)
Irritation de la gorge	23 (14%)	4 (2%)

Trois patients ont eu un événement indésirable considéré comme une réaction anaphylactique d'intensité légère à modérée traitée par injection d'adrénaline, dont deux le premier jour qui sont sortis d'essai.

Il y a eu 2 événements graves dans le groupe placebo.

Quinze patients sont sortis d'essai à la suite d'un événement indésirable, 10 (6%) dans le groupe GRAZAX et 5 (3%) dans le groupe placebo.

8.2.1.2 Etude P05238

Un total de 176 patients/213 (82,6%) dans le groupe GRAZAX et 161 patients/225 (71,6%) dans le groupe placebo ont signalé au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables ayant concerné $\geq 5\%$ des patients de l'un ou l'autre groupe figurent dans le tableau 12 :

Evénements indésirables – n patients-(%)	GRAZAX n =213	Placebo n=225
Prurit auriculaire	42 (19,7%)	3 (1,3%)
Troubles gastro-intestinaux		
- Prurit oral	75 (35,2%)	7 (3,1%)
- Paresthésie orale	29 (13,6%)	5 (2,2%)
- Œdème buccal	17 (8,0%)	1 (0,4%)
- Stomatite	16 (7,5%)	1 (0,4%)
- Dyspepsie	11 (5,2%)	3 (1,3%)
- Œdème de la langue	11 (5,2%)	0
Infections		
- Infection respiratoire haute	38 (17,8%)	25 (11,1%)
- Rhinopharyngite	17 (8,0%)	29 (12,9%)
Système nerveux		
- Céphalées	15 (7,0%)	16 (7,1%)
Troubles respiratoires, thoraciques, médiastinaux		
- Irritation de la gorge	63 (29,6%)	11 (4,9%)
- Douleur oropharyngée	10 (4,7%)	12 (5,3%)
- Œdème pharyngé	14 (6,6%)	0
Prurit oculaire	11 (5,2%)	8 (3,6%)
Prurit cutané	11 (5,2%)	6 (2,7%)

Parmi ceux-ci, les événements indésirables les plus fréquents ont été le prurit oral (35.2% des patients dans le groupe GRAZAX, 3.1% dans le groupe placebo), irritation de la gorge (29.6% versus 4.9%), infection respiratoire haute (17.8% versus 11.1%), prurit auriculaire (19,7% versus 1,3%), paresthésie orale (13,6% versus 2,2%) rhinopharyngite (8% versus 12.9%).

Cent cinquante-cinq patients (72,8%) du groupe GRAZAX et 62 (27,6%) du groupe placebo ont eu des événements indésirables considérés comme liés au traitement. Ceux ayant concerné $\geq 5\%$ des patients de l'un ou l'autre groupe figurent dans le tableau 13 :

Evénements indésirables – n patients-(%)	GRAZAX n =213	Placebo n=225
Troubles gastro-intestinaux		
- Prurit oral	75 (35,2%)	7 (3,1%)
- Paresthésie orale	29 (13,6%)	5 (2,2%)
- Œdème buccal	17 (8,0%)	1 (0,4%)
- stomatite	16 (7,5%)	1 (0,4%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
- Irritation de la gorge	62 (29,1%)	11 (4,9%)
- Œdème pharyngé	14 (6,6%)	0
Prurit auriculaire	42 (19,7%)	3 (1,3%)

Les plus fréquents ont été un prurit oral (35.2% des patients du groupe GRAZAX versus 3.1% des patients du groupe placebo), irritation de la gorge (29.1% versus 4.9%), prurit auriculaire (19.7% versus 1.3%) paresthésie orale (13.6% versus 2.2%) et œdème de la bouche (8% versus 0.4%).

Les réactions locales sont survenues entre 1 et 140 jours après l'instauration traitement dans le groupe GRAZAX. La plupart sont survenues 1 jour à 1 semaine après l'instauration. Dans le groupe placebo, la plupart des réactions locales sont survenues au cours de la 1^{ère} semaine de prise.

Deux patients ont eu un événement indésirable traité par injection d'adrénaline : un dans le groupe GRAZAX, d'intensité légère, survenu le 1^{er} jour de traitement et un dans le groupe placebo. Les deux patients sont sortis d'essai.

Il y a eu 2 événements indésirables graves (0,9%) dans le groupe GRAZAX et 5 (2,2%) dans le groupe placebo. Aucun n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement excepté un survenu dans le groupe placebo.

Dix-neuf patients sont sortis d'essai à la suite d'un événement indésirable, 11 dans le groupe GRAZAX et 8 dans le groupe placebo. La plupart des événements indésirables survenus dans le groupe GRAZAX avaient un lien possible ou probable avec le traitement.

8.2.1.3 Etude P05239

Un total de 151 patients/175 (86,3%) dans le groupe GRAZAX et 131 patients/169 (77,5%) dans le groupe placebo ont signalé au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables ayant concerné $\geq 5\%$ des patients de l'un ou l'autre groupe figurent dans le tableau 14 :

Evénements indésirables – n patients-(%)	GRAZAX n=175	Placebo n=169
Prurit auriculaire	21 (12,0%)	1 (0,6%)
Troubles gastro-intestinaux		
- Prurit oral	68 (38,9%)	6 (3,6%)
- Stomatite	26 (14,9%)	2 (1,2%)
- Œdème buccal	19 (10,9%)	1 (0,6%)
- Gonflement des lèvres	13 (7,4%)	0
Fièvre	9 (5,1%)	12 (7,1%)
Infections		
- Rhinopharyngite	26 (14,9%)	32 (18,9%)
- Infection respiratoire haute	21 (12,0%)	22 (13,0%)
- Infection virale respiratoire haute	11 (6,3%)	12 (7,1%)
- Sinusite	5 (2,9%)	9 (5,3%)
Système nerveux		
- Céphalées	19 (10,9%)	20 (11,8%)
Troubles respiratoires, thoraciques, médiastinaux		
- Irritation de la gorge	65 (37,1%)	5 (3,0%)
- Douleur oropharyngée	23 (13,1%)	19 (11,2%)
- Toux	16 (9,1%)	19 (11,2%)
- Congestion nasale	11 (6,3%)	8 (4,7%)
- Erythème pharyngé	13 (7,4%)	3 (1,8%)
- Eternuements	9 (5,1%)	2 (1,2%)
Prurit oculaire	15 (8,6%)	4 (2,4%)

Parmi ceux-ci, les plus fréquents ont été le prurit oral (38,9% des patients dans le groupe GRAZAX, 3,6% dans le groupe placebo), irritation de la gorge (37,1% versus 3%), stomatite (14,9% versus 1,2%), rhinopharyngite (14,9% versus 18,9%), douleur oropharyngée (13,1% versus 11,2%), infection respiratoire haute (12,0% versus 13,0%), prurit auriculaire (12,0% versus 0,6%), œdème buccal (10,9% versus 0,6%), céphalées (10,9% versus 11,8%).

Un total de 122 patients (69,7%) du groupe GRAZAX et 43 (25,4%) du groupe placebo ont eu un événement indésirable considéré comme lié au traitement.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement ayant concerné $\geq 5\%$ des patients de l'un ou l'autre groupe figurent dans le tableau 15 :

Evénements indésirables – n patients-(%)	GRAZAX n=175	Placebo n= 169
Prurit auriculaire	20 (11,4%)	1 (0,6%)
Troubles gastro-intestinaux		
- Prurit oral	68 (38,9%)	6 (3,6%)
- Stomatite	26 (14,9%)	2 (1,2%)
- Œdème buccal	18 (10,3%)	1 (0,6%)
- Gonflement des lèvres	13 (7,4%)	0
Troubles respiratoires, thoraciques, médiastinaux		
- Irritation de la gorge	65 (37,1%)	5 (3,0%)
- Douleur oropharyngée	14 (8,0%)	4 (2,4%)
- Érythème pharyngé	13 (7,4%)	3 (1,8%)
Prurit oculaire	11 (6,3%)	3 (1,8%)

Parmi ceux-ci, les plus fréquents ont concerné la bouche, la gorge, les oreilles : prurit oral (38,9% versus 3,6%), irritation de la gorge (37,1% versus 3%), stomatite (14,9% versus 1,2%), prurit auriculaire (11,4% versus 0,6%), œdème de la bouche (10,3% versus 0,6%).

Le délai de survenue de ces événements indésirables a été compris entre 1 et 163 jours après l'instauration du traitement.

Trois patients ont eu une injection d'adrénaline pendant l'étude : dans 1 cas à la suite d'une réaction d'intensité modérée prédominant au site d'application à la suite de la première prise (ce patient est sorti d'essai), les deux autres à la suite d'événements indésirables considérés comme non liés au traitement (1 pharyngite virale et 1 cas survenu dans le groupe placebo).

Il y a eu 5 événements indésirables graves au cours de l'étude, aucun n'est survenu dans le groupe traité par GRAZAX.

Dix-huit patients sont sortis d'essai en raison de la survenue d'un événement indésirable : 13 dans le groupe GRAZAX et 5 dans le groupe placebo. Ces événements indésirables ont été pour la plupart considérés comme d'intensité légère ou modérée et ayant un lien possible ou probable avec le traitement.

8.2.1.4 Etude P08067

Au total, 593 patients/753 (78,8%) du groupe traité par GRAZAX et 508 patients/745 (68,2%) du groupe placebo ont signalé un ou plusieurs événements indésirables.

Les événements indésirables ayant concerné $\geq 5\%$ des patients de l'un ou l'autre groupe figurent dans le tableau 16 :

Evénements indésirables – n patients-(%)	GRAZAX n =753	Placebo n=745
Prurit auriculaire	92 (12,2%)	12 (1,6%)
Troubles gastro-intestinaux		
- Prurit oral	139 (18,5%)	21 (2,8%)
- Paresthésie orale	92 (12,2%)	24 (3,2%)
- Œdème buccal	98 (13,0%)	9 (1,2%)
- Gonflement des lèvres	46 (6,1%)	5 (0,7%)
- Prurit de la langue	53 (7,0%)	5 (0,7%)
Infections		
- Rhinopharyngite	103 (13,7%)	122 (16,4%)
- Infection respiratoire haute	78 (10,4%)	86 (11,5%)
Système nerveux		
- Céphalées	65 (8,6%)	56 (7,5%)
Troubles respiratoires, thoraciques, médiastinaux		
- Irritation de la gorge	181 (24,0%)	29 (3,9%)
- Douleur oropharyngée	46 (6,1%)	27 (3,6%)
- Toux	60 (8,0%)	43 (5,8%)
- Rhinorrhée	33 (4,4%)	37 (5,0%)
- Congestion nasale	39 (5,2%)	25 (3,4%)

Parmi ceux-ci, les plus fréquents ont été l'irritation de la gorge (24,0% versus 3,9%), le prurit oral (18,5% versus 2,8%), la rhinopharyngite (13,7% versus 16,4%), œdème buccal (13,0% versus 1,2%), paresthésie orale (12,2% versus 3,2%).

Des événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été signalés par 441/753 (58,6%) patients du groupe GRAZAX et 178/745 (23,9%) patients du groupe placebo. Les événements indésirables ayant concerné $\geq 5\%$ des patients de l'un ou l'autre groupe figurent dans le tableau 17 :

Événements indésirables – n patients-(%)	GRAZAX n =753	Placebo n=745
Troubles gastro-intestinaux		
- Prurit oral	139 (18,5%)	20 (2,7%)
- Paresthésie orale	90 (12,0%)	23 (3,1%)
- Œdème buccal	98 (13,0%)	9 (1,2%)
- Gonflement des lèvres	45 (6,0)	4 (0,5)
- Prurit de la langue	53 (7,0%)	5 (0,7%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
- Irritation de la gorge	175 (23,2%)	26 (3,5%)
- Œdème pharyngé	24 (3,2%)	1 (0,1%)
Prurit auriculaire	91 (12,1%)	11 (1,5%)

Parmi ceux-ci, les plus fréquents ont été l'irritation de la gorge (23,2% versus 3,5%), le prurit oral (18,5% versus 2,7%), œdème buccal (13,0% versus 1,2%), prurit auriculaire (12,1% versus 1,5%) paresthésie orale (12,0% versus 3,1%).

Les réactions locales sont survenues entre 1 et 183 jours après l'instauration traitement dans le groupe GRAZAX, la plupart 1 jour à 1 semaine après l'instauration. Dans le groupe placebo, la plupart des réactions locales sont survenues au cours de la 1^{ère} semaine de prise, jusqu'à plusieurs semaines après l'instauration du traitement.

Quatre patients ont eu une injection d'adrénaline pendant l'étude, dont un dans le groupe placebo. Dans le groupe GRAZAX, deux patients ont eu une réaction allergique orale survenue au cours des 2 premières semaines de traitement, une considérée comme sévère, l'autre comme modérée, ces deux patients sont sortis d'essai ; le troisième a été traité à la suite d'une réaction allergique à une piqûre d'insecte.

Quatorze patients du groupe GRAZAX et 9 du groupe placebo ont eu un événement grave pendant le traitement, aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Il y a eu un décès considéré comme non lié au traitement.

8.2.1.5 Modifications du RCP

Depuis la précédente évaluation, des modifications du RCP ont été effectuées (cf annexe). Elles ont concerné principalement les paragraphes « Indications thérapeutiques », « Effets indésirables », « Propriétés pharmacologiques » et « Posologie et mode d'administration ».

08.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), GRAZAX a fait l'objet de 4 874 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

08.4 Résumé & discussion

Quatre études randomisées versus placebo ont été déposées par le laboratoire : deux réalisées chez des adultes de 18 à 65 ans (GT 14 et P05238), une réalisée chez des enfants et adolescents de 5 à 17 ans (P05239) et une réalisée chez des enfants, des adolescents et des adultes de 5 à 65 ans (P08067).

L'étude GT 14 n'a pas mis en évidence de différence entre GRAZAX et le placebo pour le score moyen des symptômes de rhino-conjonctivite pendant la saison pollinique.

L'étude P05238 a conclu à une différence significative en faveur de GRAZAX pour le score moyen combiné pendant la saison pollinique des symptômes de rhino-conjonctivite (score maximal de 18) et de consommation quotidienne de médicaments à visée symptomatique (score maximal de 36), soit un score maximal combiné de 54. La différence entre groupes des moyennes ajustée du score combiné a été de -1,31, IC95% [-2,22 ; -0,40]. La différence a aussi été significativement différente entre groupes pour les résultats séparés du score des symptômes de rhino-conjonctivite et pour le score hebdomadaire du questionnaire de qualité de vie ; la différence entre groupes n'a pas été significative pour le score de consommation de médicaments.

Dans l'étude P05239 il y a eu une différence significative en faveur de GRAZAX pour le score moyen combiné pendant la saison pollinique des symptômes de rhino-conjonctivite et de consommation quotidienne de médicaments à visée symptomatique. La différence entre groupes des moyennes ajustée du score combiné a été de -1,63 IC95% [-2,60 ; -0,66]. La différence a aussi été significative entre groupes pour les résultats séparés du score des symptômes de rhino-conjonctivite et pour le score hebdomadaire du questionnaire de qualité de vie ; la différence entre groupes n'a pas été significative pour le score de consommation de médicaments.

L'étude P08067 a été analysée par tests non paramétriques, la distribution des résultats des critères de jugement principal et secondaires n'étant pas normale, à l'exception de la consommation médicamenteuse pendant la saison pollinique qui a été analysée par zero inflated log-normal model. Il y a eu une différence significative en faveur de GRAZAX pour le score moyen combiné pendant la saison pollinique des symptômes de rhino-conjonctivite et de consommation quotidienne de médicaments à visée symptomatique. La différence des médianes a été de -0,98 $p < 0,001$; IC95% [-1,2 ; -0,4].

La différence a aussi été significativement différente entre groupes pour les résultats séparés du score des symptômes de rhino-conjonctivite pendant toute la saison, pour le score total moyen pendant le pic pollinique, pour le score de qualité de vie pendant la saison pollinique (≥ 12 ans) et pour le score moyen de consommation quotidienne de médicaments.

Dans une étude observationnelle à laquelle ont participé 298 médecins (allergologues, pédiatres, pneumologues, ORL) qui ont inclus 806 patients âgés de 5 à 65 ans, l'évaluation de la différence moyenne minimale cliniquement pertinente serait de l'ordre de 1,1 à 1,3 pour le score des symptômes de la rhinoconjonctivite dont le maximum est de 18. Il est cependant à noter que 3 des études déposées par le laboratoire utilisent un score combiné dont le maximum est 54.

L'étude EPIGRAM, étude pharmaco-épidémiologique observationnelle, prospective, suivi de cohorte a suivi des patients durant 6 à 8 mois jusqu'à la fin de saison pollinique. GRAZAX leur a été prescrit en ambulatoire dans les conditions normales d'exercice.

Un total de 504 patients a été inclus dans l'étude, dont 90,1% ont eu une visite finale ou une notification d'arrêt de traitement ; 77% ont été suivis jusqu'à la dernière visite (V3) prévue par le protocole. Ils étaient âgés en moyenne de 27 ans (4 à 70 ans).

Parmi eux, 503 (99,8%) avaient une rhino-conjonctivite allergique sévère avec un bilan allergologique aux pollens de graminées comportant un prick test positif dans 94,2% des cas et un dosage des IgE seul positif dans 1,8% des cas. L'ancienneté du diagnostic était de 7 ans en moyenne et l'allergie aux pollens de graminées était la seule cause de la symptomatologie en saison pollinique dans 66,3% des cas. Des traitements symptomatiques avaient été utilisés au cours de la saison précédente par 94,2% des patients.

Parmi les 116 investigateurs recrutés à partir d'une base de données comprenant des médecins ayant une activité « allergologie », 53% étaient des allergologues exclusifs, 47% des spécialistes

(principalement pneumologues-allergologues et pédiatres-allergologues) et 3,4% des médecins généralistes.

L'ensemble des patients a débuté le traitement par GRAZAX (prise d'au moins un comprimé) à la posologie de 1 comprimé par jour. Le délai moyen observé entre la première prise et le début de la saison pollinique était de 80 jours. Pour 98% des patients (487/499), la première prise a eu lieu, sous surveillance, au cabinet médical (n=485) ou sous surveillance, en dehors du cabinet (n=2).

Un traitement symptomatique a été prescrit à 75,8% des patients à l'issue de la visite d'inclusion et à 83,7% des patients à l'issue de la visite intermédiaire.

Le taux de maintenance estimé à V2 et V3 a été de l'ordre de 95%.

Quatorze pour cent des patients (71/504) ont arrêté le traitement prématurément, dont 54 avant la saison pollinique. Les arrêts étaient dus en majorité à la survenue d'événements indésirables (50 patients).

Compte tenu des éléments ci-dessus, l'étude EPIGRAM a permis de répondre aux demandes de la Commission de la transparence.

Deux méta-analyses et une évaluation technologique ont inclus des études évaluant l'immunothérapie par voie sublinguale. Ces études concernaient des spécialités à base de pollen de fléole des prés mais aussi de pollens d'arbres et de mélanges de plusieurs sortes de pollens de graminées. Elles ont conclu à un bénéfice clinique de l'immunothérapie par voie sublinguale.

Au cours des quatre études comparatives versus placebo, 74 à 86% des patients traités par GRAZAX et 61 à 77,5% des patients inclus dans les groupes placebo selon les études ont signalé un ou plusieurs événements indésirables.

Parmi ceux-ci, les plus fréquents ont été un prurit oral (18% à 38,9% des patients dans le groupe GRAZAX versus <1% à 3,6% dans le groupe placebo), une irritation de la gorge (15% à 37,1% versus 2 à 4,9%), prurit auriculaire (10 à 19,7% versus 0,6 à 1,6%), infection respiratoire haute (10 à 17,8% versus 9 à 13,0%), paresthésie orale (9 à 13,6% versus 1 à 3,2%), stomatite (7,5 à 14,9% versus 0,4 à 1,2%), douleur oropharyngée (4,7 à 13,1% versus 3,6 à 11,2%), œdème buccal (6 à 13,0% versus 0 à 1,2%), rhinopharyngite (8 à 14,9% versus 12,9 à 18,9%), céphalées (5 à 10,9% versus 7 à 11,8%).

Des événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été signalés pour 58,6 à 72,8% des patients des groupes GRAZAX et 23,9 à 27,6% des patients des groupes placebo.

Parmi ceux-ci, les plus fréquents ont concerné la bouche, la gorge, les oreilles : prurit oral (17 à 38,9% des patients du groupe GRAZAX versus <1 à 3,6% des patients du groupe placebo), irritation de la gorge (14 à 37,1% versus 2 à 4,9%), prurit auriculaire (10 à 19,7% versus 0,6 à 1,5%), paresthésie orale (9 à 13,6% versus 1 à 3,1%), œdème de la bouche (6 à 13,0% versus 0 à 1,2%), stomatite (7,5 à % versus 0,4 à 1,2%).

Les sorties d'essai consécutives à un événement indésirable ont concerné 5,2 à 7,4% des patients dans le groupe GRAZAX et 2,9 à 3,5% des patients dans le groupe placebo.

La plupart des événements indésirables survenus dans le groupe GRAZAX avaient un lien possible ou probable avec le traitement.

Les réactions locales sont survenues entre 1 et 183 jours après l'instauration traitement dans le groupe GRAZAX (dans 3 études). La plupart sont survenues 1 jour à 1 semaine après l'instauration. Dans le groupe placebo, la plupart des réactions locales sont survenues au cours de la 1^{ère} semaine de prise, mais jusqu'à plusieurs semaines après l'instauration du traitement.

Dans aucune étude, il n'y a eu d'événement grave considéré comme lié au traitement dans les groupes traités par GRAZAX.

Il y a eu un décès considéré comme non lié au traitement.

Au cours de l'étude EPIGRAM, 50 patients ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable. Quarante-cinq pour cent (227/504) des patients ont présenté au moins un événement indésirable et 42,9% (216/504) ont présenté au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement. Il y a eu en tout 3 événements indésirables graves (1 œdème de la lèvre ; 1 œdème laryngé, avec œdème de la langue, dyspnée et dysphonie ; 1 périodontite, douleur, œdème et hémorragie gingivales, aggravation d'un asthme).

Un cas de choc anaphylactique traité par injection d'adrénaline a été signalé en pharmacovigilance post-commercialisation.

08.5 Programme d'études

Une étude de phase IV est en cours en Espagne. Elle a pour but de rechercher des biomarqueurs d'efficacité et de tolérance lors d'une exposition sur plusieurs années.

Le rapport final d'une étude de phase III (GT-21) dans la prévention de l'asthme chez l'enfant allergique aux pollens de graminées d'une durée de 6 ans (1 an de sélection, 3 ans de traitement, 2 ans sans traitement) est attendu pour mi - 2016.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la rhinite et la conjonctivite allergiques et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{9,10,11}).

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 21 juillet 2010 et du 16 février 2011, la place de GRAZAX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁹ Bousquet J, Khaltaev N *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63:S8-160

¹⁰ Brozek J L, Bousquet J *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision, *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76

¹¹ Braun J.J., Devillier P., Wallaert B. *et al.* Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues). *Rev Mal Respir* ; 27:S79-S105

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les rhinites et les conjonctivites allergiques sont des affections fréquentes qui peuvent dégrader la qualité de vie par les perturbations qu'elles entraînent.
- ▶ Cette spécialité est un traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques dont certaines n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique (APSI).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde intention.

▶ Intérêt de santé publique :

La rhinite allergique représente un poids faible sur la santé publique. L'amélioration de sa prise en charge ne constitue pas un besoin s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie. Les données cliniques disponibles sur la spécialité GRAZAX ne permettent pas d'estimer l'impact attendu de GRAZAX en termes de morbidité par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle de la rhinite allergique. En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité GRAZAX dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GRAZAX reste faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse. » et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 15%**

▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE : modifications de RCP

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau.

Rectificatif du 04 août 2009	Rectificatif du 21 mai 2014
<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.</p> <p>Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse (voir rubrique 4.2).</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement de désensibilisation afin de modifier l'évolution de la rhinite et de la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes et les enfants (à partir de 5 ans) ayant une symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées avec confirmation diagnostique par un test cutané positif aux pollens de graminées et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées.</p> <p>Les enfants pouvant bénéficier de ce traitement doivent être sélectionnés de façon rigoureuse (voir rubrique 4.2).</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) est de un lyophilisat oral (75 000 SQ-T) par jour. Aucune donnée clinique relative à une immunothérapie par Grazax n'est disponible chez l'enfant de moins de 5 ans et chez le sujet âgé (de plus de 65 ans).</p> <p>Le traitement par Grazax doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques et en mesure de traiter les réactions allergiques.</p> <p>Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies allergiques chez l'enfant. La sélection des enfants pouvant bénéficier de ce traitement doit être rigoureuse en prenant en considération le niveau d'efficacité attendu dans cette population (voir rubrique 5.1).</p> <p>Afin de permettre au patient et au médecin d'évaluer la signification d'éventuels effets indésirables et d'établir la conduite à tenir, la première prise de lyophilisat oral sera effectuée sous surveillance médicale pendant environ 20 à 30 minutes.</p> <p>Des données d'efficacité sont disponibles chez l'adulte sur une période de traitement continu de deux ans. S'il n'est pas observé d'amélioration significative des symptômes pendant la première saison des pollens, la poursuite du traitement n'est pas justifiée. Aucune donnée relative au traitement par Grazax au-delà d'une seule saison de pollen de graminées n'est disponible chez l'enfant.</p> <p>Pour obtenir l'effet recherché au cours de la première saison des pollens de graminées, il est recommandé de débiter le traitement au moins 4 mois avant la date prévue du début de la saison des pollens de graminées. Si le traitement n'est débuté que 2 à 3 mois avant</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant (à partir de 5 ans) est de un lyophilisat oral (75 000 SQ-T) par jour. Aucune donnée clinique relative à une immunothérapie par Grazax n'est disponible chez l'enfant de moins de 5 ans et chez le sujet âgé (de plus de 65 ans).</p> <p>Le traitement par Grazax doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des pathologies allergiques et en mesure de traiter les réactions allergiques.</p> <p>Enfant :</p> <p>Le traitement chez l'enfant devra être conduit par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies allergiques chez l'enfant. La sélection des enfants pouvant bénéficier de ce traitement doit être rigoureuse en prenant en considération le niveau d'efficacité attendu dans cette population (voir rubrique 5.1).</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Afin de permettre au patient et au médecin d'évaluer la signification d'éventuels effets indésirables et d'établir la conduite à tenir, la première prise de lyophilisat oral sera effectuée sous surveillance médicale pendant environ 20 à 30 minutes.</p> <p>S'il n'est pas observé d'amélioration significative des symptômes pendant la première saison des pollens, la poursuite du traitement n'est pas justifiée.</p> <p>La durée de traitement préconisée est de 3 ans. Des données d'efficacité sont disponibles chez l'adulte sur une période de trois ans de traitement et deux années de suivi. Aucune donnée relative au traitement par Grazax au-delà d'une seule saison de pollen de graminées n'est disponible chez l'enfant.</p> <p>Pour obtenir l'effet recherché au cours de la première saison des pollens de graminées, il est recommandé de débiter le traitement au moins 4 mois avant la date prévue du début de la saison des pollens de graminées. Si le traitement n'est débuté que 2 à 3 mois avant</p>

cette saison, il est néanmoins possible d'observer une certaine efficacité. ~~Le traitement continu quotidien par Grazax pendant au moins 2 ans chez l'adulte a progressivement entraîné un effet immunomodulateur.~~ La durée de traitement préconisée est de 3 ans.

Grazax est un lyophilisat oral. Le comprimé de lyophilisat oral doit être libéré de la plaquette thermoformée avec des doigts secs et déposé immédiatement sous la langue où il se dissout instantanément.

Ne pas déglutir pendant au moins 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Le lyophilisat oral doit être administré immédiatement après l'ouverture de la plaquette thermoformée.

cette saison, il est néanmoins possible d'observer une certaine efficacité.

Grazax est un lyophilisat oral. Le comprimé de lyophilisat oral doit être libéré de la plaquette thermoformée avec des doigts secs et déposé immédiatement sous la langue où il se dissout instantanément.

Ne pas déglutir pendant au moins 1 minute. Ne pas absorber d'aliment ni de boisson dans les 5 minutes qui suivent la prise du médicament.

Le lyophilisat oral doit être administré immédiatement après l'ouverture de la plaquette thermoformée.

4.6. Grossesse et allaitement
Grossesse

Aucune donnée clinique relative à l'utilisation de Grazax n'est disponible chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Grazax ne doit pas être initié au cours de la grossesse. Si une grossesse survient en cours de traitement, un examen évaluant l'état général de la patiente (y compris la fonction respiratoire) ainsi que la prise en considération des antécédents de réactions apparues lors des prises précédentes de Grazax sont nécessaires pour envisager le bien fondé de la poursuite du traitement. En cas d'asthme préexistant, une surveillance étroite est recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de Grazax au cours de l'allaitement. Il n'est pas attendu d'effets spécifiques chez les enfants allaités.

4.8. Effets indésirables

Dans des études réalisées avec Grazax 75 000 SQ-T par jour chez des patients adultes, 70 % des patients recevant Grazax ont rapporté des effets secondaires au cours de la première année de traitement. Cette valeur était nettement plus faible au cours de la deuxième année de traitement continu.

Les réactions indésirables rapportées très fréquemment chez des adultes ayant une rhino-conjonctivite allergique saisonnière induite par les pollens de graminées et traités par Grazax, étaient des réactions allergiques locales au niveau buccal, en général légères à modérées. Dans la majorité des cas, les réactions sont apparues précocement au cours du traitement, ont duré de quelques minutes à plusieurs heures après la prise de Grazax et ont eu tendance à disparaître spontanément dans les 1 à 7 jours suivants.

Le tableau des effets indésirables mentionnés ci-dessous est établi à partir des données issues d'essais cliniques contrôlés réalisés chez des patients adultes atteints de rhino-conjonctivite saisonnière au pollen de graminées certains d'entre eux présentant également un asthme léger à modéré, au cours de la première année de traitement.

Les réactions indésirables sont regroupées selon leur fréquence de survenue et conformément à la classification MedDRA : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1 000, <1/100) et rare (>1/10 000, <1/1 000).

Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
Troubles cardiaques	Rare	Palpitations
Infections et	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires hautes

4.6. Grossesse et allaitement
Grossesse

Aucune donnée clinique relative à l'utilisation de Grazax n'est disponible chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'indiquent pas de risque accru pour le fœtus. Le traitement par Grazax ne doit pas être initié au cours de la grossesse. Si une grossesse survient en cours de traitement, un examen évaluant l'état général de la patiente (y compris la fonction respiratoire) ainsi que la prise en considération des antécédents de réactions apparues lors des prises précédentes de Grazax sont nécessaires pour envisager le bien fondé de la poursuite du traitement. En cas d'asthme préexistant, une surveillance étroite est recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de Grazax au cours de l'allaitement. Il n'est pas attendu d'effets spécifiques chez les enfants allaités.

Fertilité

Aucune donnée clinique relative à l'effet de Grazax sur la fertilité n'est disponible.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans des études réalisées avec Grazax 75 000 SQ-T par jour chez des adultes et des enfants, 56 % des patients recevant Grazax ont rapporté des effets secondaires au cours des trois premiers mois de traitement. Le nombre de patients rapportant des effets secondaires était nettement plus faible lors de la poursuite du traitement.

Les réactions indésirables rapportées très fréquemment chez les adultes et les enfants traités par Grazax étaient des réactions allergiques locales au niveau buccal, en général légères à modérées. Dans la majorité des cas, les réactions sont apparues précocement au cours du traitement, ont duré de quelques minutes à plusieurs heures après la prise de Grazax et ont eu tendance à disparaître spontanément dans les 1 à 7 jours suivants.

Tableau des effets indésirables

Le tableau des effets indésirables mentionnés ci-dessous est établi à partir des données issues d'essais cliniques contrôlés réalisés chez des adultes et des enfants atteints de rhino-conjonctivite saisonnière au pollen de graminées, certains d'entre eux présentant également un asthme léger à modéré.

Les réactions indésirables sont regroupées selon leur fréquence de survenue et conformément à la classification MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$ à $< 1/1 000$), très rare ($< 1/10 000$).

Classes organiques	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent et Fréquent	Rhinopharyngite Pharyngite, rhinite, infection des voies respiratoires hautes

infestations		
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Peu fréquent</i>	Lymphadénopathie
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i>	Céphalées, paresthésie buccale
	<i>Peu fréquent</i>	Etourdissements
Affections oculaires	<i>Fréquent</i>	Prurit oculaire, conjonctivite
	<i>Peu fréquent</i>	Œdème palpébral
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Très fréquent</i>	Prurit auriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Très fréquent</i>	Irritation de la gorge, étouffements
	<i>Fréquent</i>	Toux, asthme, pharyngite, rhinorrhée, congestion nasale, irritation des voies nasales, rhinite, constriction du pharynx
	<i>Peu fréquent</i>	Rhino-pharyngite, bronchospasme, dyspnée, sibilance, enrouement, gêne laryngée, œdème pharyngé
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i>	Œdème buccal, prurit buccal
	<i>Fréquent</i>	Gonflement bucco-pharyngé, dyspepsie et nausées, hypoesthésie buccale ou gêne au niveau buccal, vésicule de la muqueuse buccale, gonflement de la langue ou glossodynie
	<i>Peu fréquent</i>	Vésicules labiales, ulcérations buccales, odynophagie, douleurs buccales, stomatite, sécheresse buccale et pharyngée, inconfort au niveau de la langue, troubles de la fonction salivaire, douleurs abdominales, dysphagie, gêne épigastrique, vomissements, diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i>	Prurit
	<i>Peu fréquent</i>	Angio-œdème avec œdème du visage, de la cavité buccale et du pharynx, urticaire
Troubles généraux et	<i>Fréquent</i>	Fatigue

	<i>Peu fréquent</i>	Laryngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Peu fréquent</i>	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i>	Réaction allergique systémique
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i>	Céphalées, paresthésie
	<i>Peu fréquent</i>	Etourdissements, dysgueusie
Affections oculaires	<i>Fréquent</i>	Prurit oculaire, conjonctivite
	<i>Peu fréquent</i>	Hyperémie conjonctivale, irritation conjonctivale, larmoiement important, gonflement des yeux, œdème palpébral
Troubles cardiaques	<i>Peu fréquent</i>	Palpitations
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Fréquent</i>	Prurit auriculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Gêne auriculaire, douleur auriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Très fréquent</i>	Irritation de la gorge
	<i>Fréquent</i>	Eternuements, asthme, toux, sécheresse de la gorge, dyspnée, gêne nasale, congestion nasale, douleur oropharyngée, œdème pharyngé, rhinorrhée, rhinite allergique
	<i>Peu fréquent</i>	Dysphonie, constriction du pharynx, érythème pharyngé, hypoesthésie pharyngée, hypertrophie des amygdales, sibilance, vésicules oropharyngées
	<i>Rare</i>	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i>	Prurit buccal
	<i>Fréquent</i>	Œdème buccal, gonflement des lèvres, gêne au niveau buccal, paresthésie buccale, stomatite, gonflement de la langue, dysphagie, douleur abdominale, diarrhées, dyspepsie, nausées, vomissements
	<i>Peu fréquent</i>	Erythème de la muqueuse buccale, gêne oropharyngée, œdème palatin, sécheresse buccale, vésicules labiales, chéilite, douleur buccale, trouble buccal, odynophagie, hypertrophie des glandes salivaires, hypersécrétion des glandes salivaires, gonflement gingival, douleur gingivale, stomatite aphteuse, ulcération buccale, vésicules linguales, inconfort au niveau de la langue, glossite, glossodynie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, gêne abdominale, diminution de l'appétit

anomalies au site d'administration	<i>Peu fréquent</i>	Gêne thoracique, douleur thoracique, oppression thoracique, sensation de chaleur, malaise, fièvre, sensation de corps étranger	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	Prurit, urticaire, eczéma, rash Angio-œdème tel qu'œdème du visage, érythème, flushs (bouffées vasomotrices)
			Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	Fatigue, gêne thoracique, fièvre Douleur thoracique, sensation de chaleur, malaise, sensation de corps étranger
<p>Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé.</p>			<p>Description d'une sélection de réactions indésirables Si le patient présente des effets indésirables significatifs liés au traitement, le recours à un médicament symptomatique de l'allergie doit être envisagé.</p>		
<p>De rares cas de réactions allergiques systémiques sévères ont été rapportés depuis la commercialisation, soulignant l'importance de débiter le traitement sous surveillance médicale (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>			<p>De rares cas de réactions allergiques systémiques sévères ont été rapportés depuis la commercialisation, soulignant l'importance de débiter le traitement sous surveillance médicale (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>		
<p>En cas de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin.</p>			<p>En cas de réactions systémiques sévères, d'angio-œdème, de trouble de la déglutition, de dyspnée, de modification de la voix, d'hypotension ou de gêne laryngée, un médecin devra être immédiatement contacté. Le traitement doit être interrompu définitivement ou jusqu'à avis contraire du médecin.</p>		
<p>Données chez l'enfant : Les effets indésirables observés chez les enfants traités par Grazax ont été similaires à ceux observés chez les adultes. Infections des voies respiratoires hautes, douleurs abdominales, vomissements et gonflements des lèvres ont été plus souvent rapportés dans la population pédiatrique que dans la population adulte (effets fréquents).</p>			<p>Population pédiatrique Les effets indésirables observés chez les enfants traités par Grazax ont été similaires à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables suivants ont été rapportés fréquemment dans la population pédiatrique, par rapport à la population générale décrite dans le tableau ci-dessus : réactions allergiques systémiques non graves, irritation conjonctivale, érythème pharyngée, vésicules labiales, hypertrophie des glandes salivaires, érythème, douleur auriculaire et douleur thoracique. Les événements étaient principalement de sévérité légère à modérée.</p>		
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : extrait allergénique, pollen de graminée Code ATC : V01AA02.</p>			<p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr</p>		
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : extrait allergénique, pollen de graminée, code ATC : V01AA02.</p>			<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : extrait allergénique, pollen de graminée, code ATC : V01AA02. Mode d'action</p>		

Mode d'action

Grazax est utilisé pour le traitement des patients présentant une rhinite et/ou rhino-conjonctivite allergique à médiation IgE induite par les pollens de graminées. L'activité pharmacodynamique a pour cible le système immunitaire. L'objectif du traitement est d'induire une réponse immunitaire contre l'allergène qui est administré au patient. Le mécanisme d'action complet et exact à l'origine de l'effet clinique de l'immunothérapie spécifique n'est pas totalement compris ni documenté. Il a été montré que le traitement par Grazax induit la production d'anticorps bloquants dirigés contre les allergènes de graminées. Il induit également une augmentation continue des IgG spécifiques sur une période d'observation de 2 ans de traitement continu. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Efficacité clinique chez l'adulte

Dans une étude multinationale randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, l'efficacité de Grazax en une prise quotidienne a été évaluée chez 634 patients adultes souffrant de rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées. 72 % des patients présentaient une réponse positive au test cutané à un ou plusieurs allergènes autres que les pollens de graminées. L'efficacité a été évaluée sur le score quotidien moyen des symptômes de rhino-conjonctivite et le score médicamenteux mesurés sur une saison de pollens de graminées. Le traitement était débuté au moins 16 semaines avant le début prévu de la première saison des pollens de graminées et était poursuivi toute l'année. L'efficacité et la sécurité du Grazax n'ont pas été établies chez les patients dont les symptômes allergiques pendant la saison pollinique sont dus à d'autres allergènes que les pollens de graminées.

Résultats après la première saison des pollens de graminées associés au traitement par Grazax initié 16 semaines avant le début prévu de la saison pollinique de graminées et poursuivi toute l'année :

Efficacité chez l'adulte :

	Grazax	Placebo	Diff.	Diff.	Valeur de p

L'immunothérapie spécifique avec des extraits allergéniques consiste en l'administration répétée d'allergènes à un individu allergique afin d'activer les mécanismes immunomodulateurs dans le but d'obtenir une diminution durable des symptômes et du recours aux médicaments symptomatiques et une amélioration de la qualité de vie en cas d'expositions à l'allergène dans la vie courante.

Le traitement quotidien par Grazax administré pendant 3 ans chez l'adulte a entraîné une modification de la pathologie se traduisant par un effet durable après l'arrêt du traitement (effet démontré 1 et 2 ans après l'arrêt du traitement). L'effet a varié au cours des cinq saisons successives avec un pic lors de la deuxième saison et une tendance apparente vers une diminution progressive de l'effet de la troisième à la cinquième saison pollinique (3^{ème} saison de traitement suivie de 2 saisons sans traitement, voir tableau ci-dessous). La variabilité de l'effet du traitement est corrélée à la variabilité de l'exposition pollinique. Cependant, la diminution de l'exposition pollinique ne peut expliquer à elle seule la tendance vers une diminution progressive de l'effet du traitement observée au cours des saisons 3 à 5.

Grazax est utilisé en traitement modificateur de la maladie chez les patients présentant une rhinite et/ou une rhino-conjonctivite allergique IgE médiée aux pollens de graminées. L'activité pharmacodynamique a pour cible le système immunitaire. L'objectif du traitement est d'induire une réponse immunitaire contre l'allergène qui est administré au patient. Le mécanisme d'action complet et exact à l'origine de l'effet clinique de l'immunothérapie spécifique n'est pas totalement compris ni documenté. Il a été montré que le traitement par Grazax induit la production d'anticorps bloquants dirigés contre les allergènes de graminées. Il induit également une augmentation des IgG₄ spécifiques sur une période d'observation de 3 ans de traitement. Après les 2 années sans traitement par Grazax, l'augmentation des IgG₄ spécifiques était toujours présente. La signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Efficacité clinique chez l'adulte

Dans une étude multinationale randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, l'efficacité de Grazax en une prise quotidienne a été évaluée chez 634 patients adultes souffrant de rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées. 72 % des patients présentaient une réponse positive au test cutané à un ou plusieurs allergènes autres que les pollens de graminées. L'efficacité a été évaluée sur le score quotidien moyen des symptômes de rhino-conjonctivite et le score médicamenteux mesurés sur une saison de pollens de graminées. Le traitement était débuté au moins 16 semaines avant le début prévu de la première saison des pollens de graminées et était poursuivi toute l'année. L'efficacité et la sécurité du Grazax n'ont pas été établies chez les patients dont les symptômes allergiques pendant la saison pollinique sont dus à d'autres allergènes que les pollens de graminées.

Résultats après 3 ans de traitement quotidien par Grazax (3 premières années) et 2 ans de suivi après arrêt du traitement (années 4 à 5) :

	Traitement Année 1	Traitement Année 2	Traitement Année 3	Suivi Année 4	Suivi Année 5
Nombre de patients inclus dans l'analyse ^A					

	Moyenne (Médiane)	Moyenne (Médiane)	absolue moyenne [IC 95%]	Relative* (%) [IC 95%]	ANOVA
Nombre de patients inclus dans l'analyse sur la population globale de l'étude	282	286			
Critères principaux : Score des symptômes de rhino-conjonctivite ^A	2,85 (2,6)	4,14 (3,8)	1,29 [0,90 ; 1,68]	31 % [22 % ; 41 %]	<0,0001
Score des symptômes de rhino-conjonctivite ajusté par rapport à la consommation de médicaments symptomatiques de secours			0,91 [0,54 ; 1,27]		<0,0001
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite ^B	1,65 (1,0)	2,68 (2,2)	1,03 [0,63 ; 1,44]	39 % [24 % ; 54 %]	<0,0001
Critères secondaires : Qualité de vie ^C	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23 ; 0,50]	26 % [16 % ; 36 %]	<0,0001
Evaluation globale ^D	82 %	55 %	27 % [20 % ; 34 %]	49 % [36 % ; 63 %]	<0,0001
Jours sans symptômes ^E	45 % (40 %)	33 % (22 %)	12 % [8 % ; 17 %]	38 % [23 % ; 53 %]	<0,0001
Contrôle jugé excellent des symptômes de la rhino-conjonctivite ^F	40 %	24 %	16 % [8 % ; 24 %]	66 % [34 % ; 98 %]	<0,0001
Résultats après deux ans de traitement continu par Grazax chez l'adulte :					
	Grazax Moyenne (Médiane)	Placebo Moyenne (Médiane)	Diff. absolue moyenne [IC 95%]	Diff. Relative * (%) [IC 95%]	Valeur de p ANOVA
Nombre de patients inclus dans l'analyse de la population	172	144			

	Grazax 282	Placebo 286	Grazax 172	Placebo 144	Grazax 160	Placebo 142	Grazax 137	Placebo 104
Score des symptômes de rhino-conjonctivite ^B								
Grazax : moyenne (médiane)	2,85 (2,6)	2,40 (1,94)	2,56 (2,04)	2,68 (2,27)	2,56 (2,18)			
Placebo : moyenne (médiane)	4,14 (3,8)	3,76 (3,45)	3,59 (3,23)	3,63 (3,27)	3,40 (3,15)			
Différence des moyennes								
Valeur absolue	1,29	1,36	1,04	0,95	0,84			
[IC 95%]	[0,90 ; 1,68]	[0,86 ; 1,86]	[0,52 ; 1,56]	[0,40 ; 1,50]	[0,28 ; 1,41]			
Relative au placebo (%)	31%	36%	29%	26%	25%			
[IC 95%]	[22% ; 41%]	[23% ; 49%]	[14% ; 43%]	[11% ; 41%]	[9% ; 37%]			
Valeur de p ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0037			
Différence des médianes								
Valeur absolue	1,2	1,51	1,19	1,00	0,97			
Relative au placebo (%)	32%	44%	37%	31%	31%			
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite ^C								
Grazax : moyenne (médiane)	1,65 (1,0)	1,74 (0,46)	1,82 (0,82)	2,32 (1,23)	2,42 (1,62)			
Placebo : moyenne (médiane)	2,68 (2,2)	3,19 (1,71)	3,04 (2,07)	3,25 (2,58)	3,04 (2,06)			
Différence des moyennes								
Valeur absolue	1,03	1,45	1,22	0,93	0,62			
[IC 95%]	[0,63 ; 1,44]	[0,75 ; 2,16]	[0,52 ; 1,92]	[0,14 ; 1,72]	[-0,15 ; 1,38]			
Relative au placebo (%)	39%	46%	40%	29%	20%			
[IC 95%]	[24% ; 54%]	[24% ; 68%]	[17% ; 63%]	[4% ; 53%]	[-8% ; 40%]			
Valeur de p ANOVA	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0215	0,1136			
Différence des médianes								
Valeur absolue	1,2	1,25	1,25	1,35	0,44			
Relative au placebo (%)	55%	73%	60%	52%	21%			

^A L'étude clinique était initialement planifiée sur 1 année. 546 patients des 634 initialement inclus ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de la première année. L'étude a été poursuivie pendant 2 années supplémentaires de traitement et 2 années de suivi. 351 patients ont été inclus dans la période d'extension de l'étude (74 n'ont pas été inclus en raison de fermeture des sites d'investigations). Les 351 patients inclus constituaient un sous-groupe représentatif des 634 patients initiaux. Le nombre de patients inclus dans l'analyse correspond aux patients ayant

globale de l'étude ^A					
Critères principaux :					
Score des symptômes de rhino-conjonctivite ^B	2,40 (1,94)	3,76 (3,45)	1,36 [0,86 ; 1,86]	36 % [23 % ; 49 %]	<0,0001
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite ^C	1,74 (0,46)	3,19 (1,71)	1,45 [0,75 ; 2,16]	46 % [24 % ; 68 %]	<0,0001
Critères secondaires :					
Qualité de vie ^D	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23 ; 0,59]	33 % [18 % ; 49 %]	<0,0001
Jours sans symptômes ^E	49,6 % (47,5 %)	33,4 % (26,5 %)	16,2 % [9,4 % ; 22,9 %]	48 % [28 % ; 69 %]	<0,0001
Contrôle jugé excellent des symptômes de la rhino-conjonctivite ^F	47,1 %	28,5 %	18,6 % [7,5 % ; 29,7 %]	65 % [26 % ; 104 %]	0,0008
Jours sans symptômes et sans médicaments ^G	45,8 % (42,6 %)	31,7 % (24,1 %)	14,2 % [6,0 % ; 20,5 %]	45 % [19 % ; 65 %]	<0,0001

complété le carnet de suivi au cours des saisons des pollens de graminées.

^B Score des symptômes : score moyen quotidien des symptômes de rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les symptômes de rhino-conjonctivite mesurés étaient rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmolement. **Le score des symptômes de rhino-conjonctivite allait de 0 à 18 ; la valeur supérieure correspond à des symptômes durables et très sévères dans toutes les catégories susmentionnées. Dans l'étude, 95% des scores enregistrés étaient inférieurs ou égaux à 9.**

^C Score médicamenteux : score moyen quotidien de traitement médicamenteux de la rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les médicaments **pouvant être** utilisés étaient la loratadine (6 points par comprimé), **l'olopatadine en collyre (1,5 points par goutte) (années 2 à 5 seulement)**, le budésonide en spray nasal (1 point par pulvérisation) et la prednisone 5 mg (1,6 point par comprimé). **Le score de traitement médicamenteux de la rhino-conjonctivite allait de 0 à 36 ; la valeur supérieure correspond à un besoin durable de doses élevées des médicaments susmentionnés. Dans l'étude, 95% des scores enregistrés étaient inférieurs ou égaux à 11.**

Critères secondaires d'efficacité – Années 1 à 5

	Grazax Moyenne (Médiane)	Placebo Moyenne (Médiane)	Diff. absolue moyenne [IC 95%]	Diff. Relative* [IC 95%]	Valeur de p ANOVA
1^{ère} année de traitement					
Nombre de patients ^A	282	286			
Score de Qualité de vie ^B	1,03 (0,9)	1,40 (1,4)	0,37 [0,23 ; 0,50]	26% [16% ; 36%]	<0,0001
Evaluation globale ^D	82%	55%	27% [20% ; 34%]	49% [36% ; 63%]	<0,0001
Jours satisfaisants ^D	45% (40%)	33% (22%)	12% [8% ; 17%]	38% [23% ; 53%]	<0,0001
Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants ^D	40%	24%	16% [8% ; 24%]	66% [34% ; 98%]	<0,0001
2^{ème} année de traitement					
Nombre de patients ^A	172	144			
Score de Qualité de vie ^B	0,85 (0,63)	1,26 (1,05)	0,41 [0,23 ; 0,59]	33% [18% ; 49%]	<0,0001
Jours satisfaisants ^D	49,6% (47,5%)	33,4% (26,5%)	16,2% [9,4% ; 22,9%]	48% [28% ; 69%]	<0,0001

Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants ^D	47,1%	28,5%	18,6% [7,5 ; 29,7]	65% [26% ; 104%]	0,0008
Jours sans symptômes et sans médicaments ^F	45,8% (42,6%)	31,7% (24,1%)	14,2% [6,0% ; 20,5%]	45% [19% ; 65%]	<0,0001
3^{ème} année de traitement					
Nombre de patients ^A	160	127			
Score de Qualité de vie ^B	0,78 (0,60)	1,01 (0,92)	0,23 [0,07 ; 0,40]	23% [7% ; 40%]	0,0058
Jours satisfaisants ^D	43,0% (41,0%)	30,4% (22,0%)	12,6% [5,6% ; 19,7%]	41% [18% ; 65%]	0,0004
Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants ^{DE}	43%	24%	19% (odds ratio ^G 2,4 [1,4 ; 4,0])	79%	0,0011 ^H
Jours sans symptômes et sans médicaments ^F	34,1% (26,6%)	24,1% (14,8%)	10,0% [3,3% ; 16,7%]	41,7% [14% ; 69%]	0,0035
Suivi, 4^{ème} année					
Nombre de patients ^A	142	115			
Score de Qualité de vie ^B	0,82 (0,64)	1,07 (0,97)	0,25 [0,08 ; 0,41]	23% [7% ; 38%]	0,0041
Jours satisfaisants ^D	50,0% (51,9%)	38,1% (31,6%)	11,9% [4,4% ; 19,4%]	31% [12% ; 50%]	0,0020
Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants ^{DE}	53,1%	34,0%	19,1% (odds ratio ^G 2,2 [1,3 ; 3,7])	56%	0,0031 ^H
Jours sans symptômes et sans médicaments ^F	35,2% (25,7%)	27,6% (17,2%)	7,6% [0,41% ; 14,8%]	27% [1% ; 54%]	0,0384
Suivi, 5^{ème} année					
Nombre de patients ^A	137	104			
Score de Qualité de vie ^B	0,69 (0,56)	0,85 (0,85)	0,16 [-0,01 ; 0,33]	19% [-2% ; 38%]	0,0587

Jours satisfaisants ^D	49,7% (51,1%)	40,0% (32,9%)	9,74% [1,5% ; 17,9%]	24% [3% ; 52%]	0,0203
Pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants ^{DE}	49,5%	35,0%	14,5% (odds ratio 1,8 [1,1 ; 3,1])	41%	0,0280 ^F
Jours sans symptômes et sans médicaments ^F	33,5% (25,9%)	28,0% (18,2%)	5,5% [-2,4% ; 13,4%]	20% [-8% ; 57%]	0,1737

* Différence relative = |différence absolue|/placebo ; ^D odds ratio pour un excellent contrôle ; ^E valeur de p pour les odds ratio

^A L'étude clinique était initialement planifiée sur 1 année. 546 patients des 634 initialement inclus ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de la première année. L'étude a été étendue sur 2 années supplémentaires de traitement et 2 années de suivi. A l'inclusion de la période d'extension de l'étude, 351 patients ont été inclus (74 n'ont pas été inclus en raison de fermeture des sites d'investigations). Les 351 patients inclus constituaient un sous-groupe représentatif des 634 patients initiaux. **Le nombre de patients inclus dans l'analyse correspond aux patients ayant complété le carnet de suivi au cours des saisons des pollens de graminées.**

^B La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire de qualité de vie relatif à la rhino-conjonctivite, **comportant 28 questions dans les domaines suivants : diminution de l'activité, troubles du sommeil, symptômes nasaux et oculaires, symptômes non nasaux et non oculaires, troubles émotionnels et pratiques.** Un score élevé indique une détérioration de la qualité de vie. **Le score du questionnaire de qualité de vie relatif à la rhino-conjonctivite allait de 0 à 6 ; la valeur supérieure correspond à un impact durable et très sévère pour toutes les questions posées. Dans l'étude, 95% des scores enregistrés étaient inférieurs ou égaux à 4.**

^C Evaluation globale : **pourcentage de sujets ayant remarqué une amélioration des symptômes de la rhino-conjonctivite au cours de la saison de traitement par rapport à leurs souvenirs des saisons précédentes.**

^D Jours satisfaisants : **pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques et présentaient un score de symptômes ne dépassant pas 2.**

^E Pour la 3^{ème} année de traitement et les 2 années de suivi : **le pourcentage de patients ayant plus de 50% de jours satisfaisants pendant la saison des pollens de graminées concernée a été analysé selon les moyennes des odds ratio.**

^F Jours sans symptômes et sans médicaments : **pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques et n'ont présenté aucun symptôme.**

^A L'étude clinique était initialement planifiée sur 1 année. 546 patients des 634 initialement inclus ont poursuivi le traitement jusqu'à la fin de la première année. L'étude a été étendue sur 2 années supplémentaires de traitement et 2 années de suivi. A l'inclusion de la période d'extension de l'étude, 351 patients ont été inclus (74 n'ont pas été inclus en raison de fermeture de sites d'investigations). Les 351 patients inclus constituaient un sous-groupe représentatif des 634 patients initiaux.

^B Score des symptômes : score moyen quotidien des symptômes de rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les symptômes de rhino-conjonctivite mesurés étaient rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmolement.

^C Score médicamenteux : score moyen quotidien de traitement médicamenteux de la rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les médicaments utilisés étaient la loratadine (6 points par comprimé), l'olopatadine en collyre (1,5 points par goutte), le budésonide en spray nasal (1 point par pulvérisation) et la prednisone 5 mg (1,6 point par comprimé).

^D La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire de qualité de vie relatif à la rhino-conjonctivite. Un score élevé indique une détérioration de la qualité de vie.

^E Jours sans symptômes : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques de secours et présentaient un score de symptômes ne dépassant pas 2.

^F Excellent contrôle de la rhino-conjonctivite : pourcentage de sujets présentant plus de 50 % de jours sans symptômes pendant la saison des pollens de graminées.

^G Jours sans symptômes et sans médicaments : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques de secours et n'ont présenté aucun symptôme.

* Différence relative = différence absolue/placebo.

Un effet statistiquement significatif a été démontré sur chacun des symptômes de rhino-conjonctivite évalués (rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal,

Un effet statistiquement significatif a été démontré sur chacun des symptômes de rhino-conjonctivite évalués (rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal,

sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmoiement). Dans un essai où le traitement pré-saisonnier était de plus courte durée, une moindre diminution du score des symptômes et du score médicamenteux était retrouvée. La diminution du score de symptômes était de 16 % (p=0,071) et celle du score médicamenteux était de 28 % (p=0,0047) (analyse complète finale) pour un traitement par Grazax débuté environ 2 mois avant le début de la saison des pollens de graminées et poursuivi pendant cette saison.

Données d'efficacité clinique chez l'enfant :

L'efficacité de Grazax a été évaluée chez l'enfant (5-16 ans) ayant une rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées associée ou non à un asthme, au cours d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo. Le traitement était débuté avant la saison des pollens de graminées et était poursuivi pendant toute la saison. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Données d'efficacité chez l'enfant

	Grazax	Placebo	Diff. absolue [IC 95%]	Diff. Relative* (%) [IC 95%]	Valeur de p
Nombre de patients inclus dans l'analyse réalisée sur la population globale de l'étude	117	121			
Critères principaux : Score des symptômes de rhino-conjonctivite ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10 ; 1,15]	22 % [4 % ; 38 %]	0,0215
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite ^B	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
Critères secondaires majeurs : Score des symptômes de rhino-conjonctivite ^A au cours du pic de la saison des pollens de graminées	2,84	3,91	1,07 [0,32 ; 1,81]	27 % [9 % ; 43 %]	0,0059
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite ^B au cours du pic de la saison des pollens de graminées	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013

sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmoiement). Dans un essai où le traitement pré-saisonnier était de plus courte durée, une moindre diminution du score des symptômes et du score médicamenteux était retrouvée. La diminution du score de symptômes était de 16 % (p=0,071) et celle du score médicamenteux était de 28 % (p=0,0047) (analyse complète finale) pour un traitement par Grazax débuté environ 2 mois avant le début de la saison des pollens de graminées et poursuivi pendant cette saison.

Données d'efficacité clinique chez l'enfant :

L'efficacité de Grazax a été évaluée chez l'enfant (5-16 ans) ayant une rhino-conjonctivite induite par les pollens de graminées associée ou non à un asthme, au cours d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo. Le traitement était débuté avant la saison des pollens de graminées et était poursuivi pendant toute la saison. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Données d'efficacité chez l'enfant

	Grazax	Placebo	Diff. absolue [IC 95%]	Diff. Relative* (%) [IC 95%]	Valeur de p
Nombre de patients inclus dans l'analyse	117	121			
Critères principaux : Score des symptômes de rhino-conjonctivite ^A	2,18	2,80	0,62 [0,10 ; 1,15]	22 % [4 % ; 38 %]	0,0215
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite ^B	0,78	1,19	0,41	34 %	0,0156
Critères secondaires majeurs : Score des symptômes de rhino-conjonctivite ^A au cours du pic de la saison des pollens de graminées	2,84	3,91	1,07 [0,32 ; 1,81]	27 % [9 % ; 43 %]	0,0059
Score médicamenteux de la rhino-conjonctivite ^B au cours du pic de la saison des pollens de graminées	0,87	2,40	1,53	64 %	0,0013

Jours sans symptômes ^c	52 %	42 %	9 % [1 % ; 17 %]	22 % [3 % ; 45 %]	0,0225
<p>^A Score des symptômes : score moyen quotidien des symptômes de rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les symptômes de rhino-conjonctivite mesurés étaient rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmolement. Analyse paramétrique (données transformées par calcul (racine carrée)), différence relative des moyennes ajustées après calcul.</p> <p>^B Score médicamenteux : score moyen quotidien de la consommation en médicaments de la rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les médicaments utilisés étaient la loratadine en comprimé, la lévocabastine en collyre, le budésonide en spray nasal et la prednisolone en comprimé. Analyse non paramétrique, différence relative des médianes.</p> <p>^C Jours sans symptômes : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques de secours et présentaient un score de symptômes ne dépassant pas 2. Analyse paramétrique (données non transformées), différence relative des moyennes ajustées.</p> <p>* Différence relative = différence absolue/placebo.</p>					
pollens de graminées	52 %	42 %	9 % [1 % ; 17 %]	22 % [3 % ; 45 %]	0,0225
<p>^A Score des symptômes : score moyen quotidien des symptômes de rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les symptômes de rhino-conjonctivite mesurés étaient rhinorrhée, obstruction nasale, éternuements, prurit nasal, sensation de picotements/rougeur/prurit oculaires et larmolement. Analyse paramétrique (données transformées par calcul (racine carrée)), différence relative des moyennes ajustées après calcul.</p> <p>^B Score médicamenteux : score médian quotidien de la consommation en médicaments de la rhino-conjonctivite pour chaque sujet évalué pendant la saison des pollens de graminées. Les médicaments utilisés étaient la loratadine en comprimé, la lévocabastine en collyre, le budésonide en spray nasal et la prednisolone en comprimé. Analyse non paramétrique, différence relative des médianes.</p> <p>^C Jours sans symptômes : pourcentage de jours pendant lesquels les sujets n'ont pas pris de médicaments symptomatiques et présentaient un score de symptômes ne dépassant pas 2. Analyse paramétrique (données non transformées), différence relative des moyennes ajustées.</p> <p>* Différence relative = différence absolue /placebo.</p>					
<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Plaquettes thermoformées (aluminium) avec pellicule amovible (aluminium), dans un emballage extérieur. Boîtes de 30, 90 ou 100 lyophilisats oraux. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées</p>			<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Plaquettes thermoformées (aluminium) avec pellicule amovible (aluminium), dans un emballage extérieur. Chaque plaquette contient 10 lyophilisats oraux. Boîtes de 30 (3x10), 90 (9x10) ou 100 (10x10) lyophilisats oraux. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>		
<p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION 8 février 2007.</p>			<p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION 14 mars 2011.</p>		
<p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Août 2009.</p>			<p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Août 2013.</p>		